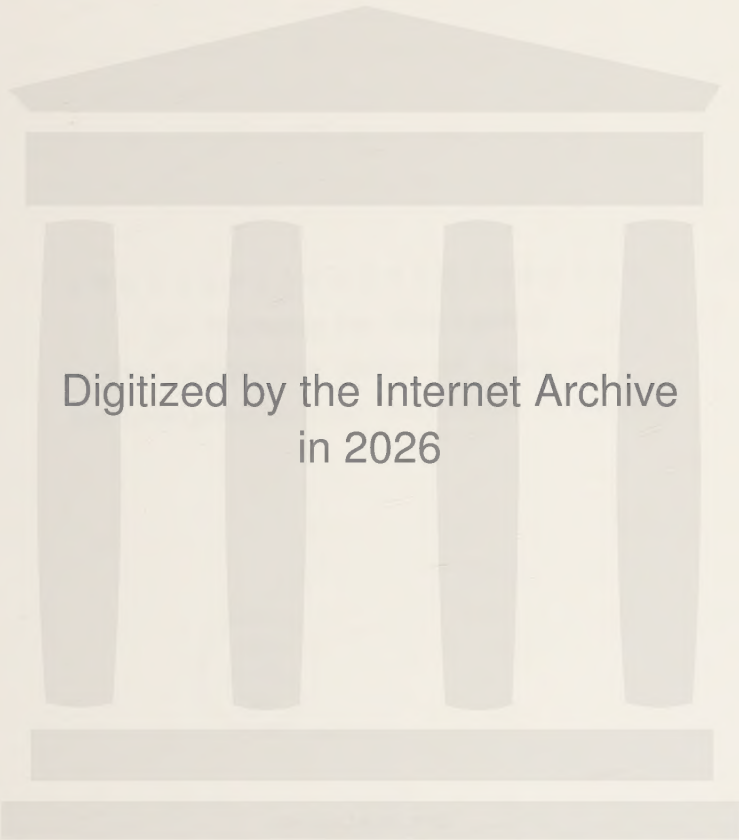


**BILDUNG VON HETEROCYCLEN
BEI DER UMSETZUNG VON DIHYDROXYACETON
MIT METHYLAMMONIUMACETAT**

Gebhard Manninger

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0048

BILDUNG VON HETEROCYCLLEN BEI DER UMSETZUNG VON
DIHYDROXYACETON MIT METHYLAMMONIUMACETAT

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität in München



vorgelegt von
Gebhard Manninger
aus Tittmoning

München 1976

Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 2.2.1977



Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter
Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Theodor Severin

am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München. Für seine großzügige Unter-
stützung und stets wohlwollende Hilfe möchte ich Herrn Prof.
Severin meinen herzlichen Dank aussprechen.

Frau I. Stekker möchte ich für die Anfertigung der NMR-Spektren sowie Herrn Dr. H. Lerche für die Aufnahme der Massenspektren danken. Meiner Ehefrau Edith bin ich für das Schreiben des Manuskripts zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Theoretischer Teil	
Einleitung	1
A. Grundversuch: Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Methyl- ammoniumacetat	4
1. Analyse der Zone D	6
2. Analyse der Zone C	11
3. Analyse der Zone B	21
4. Analyse der Zone A	27
5. Analyse der Zone G	51
6. Analysen der Zonen E und F	57
B. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion schwerflüchtiger An- teile des Methylenchloridextraktes	62
C. Versuche zur Synthese von β -Hydroxy- und Alkoxy pyrrolen	69
1. 2-Hydroxymethyl-1-methyl-4-nitro-pyrrol	69
2. 1-Dimethylamino-2-formyl-pyrrol (<u>67</u>)	72
3. 1,2-Dimethyl-3-methoxy-pyrrol-5-carbaldehyd (<u>14</u>)	75
4. 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy-)-pyrrol (<u>76</u>)	79
D. Versuche zur Synthese von β -Hydroxyfuranen und Hydroxy- pyronen	83
1. 1,1-Diäthoxy-5-(tetrahydro-2-pyranyloxy-)-pentan- 2,4-dion (<u>88</u>)	84
2. 3,5-Dihydroxy-6-methyl-pyron-(2) (<u>91</u>)	86
E. Zusammenfassung	90
F. Literaturverzeichnis	92

	Seite
Experimenteller Teil	
A. Grundversuch: Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Me= thylammoniumacetat	95
1. Analyse der Zone D	95
2. Analyse der Zone C	96
3. Analyse der Zone B	99
4. Analyse der Zone A	100
a. Isolierung der Verbindungen <u>22</u> bis <u>43</u>	100
b. Synthese von 2-Acetyl-1-methyl-pyrrol (<u>23</u>)	101
c. Synthese von 3-Acetyl-1-methyl-pyrrol	102
d. Synthese von 2-Acetyl-1,5-dimethyl-pyrrol (<u>27</u>)	102
e. Synthese von 3-Acetyl-1,2,5-trimethyl-pyrrol (<u>44</u>)	103
f. Synthese von 2,4-Diacetyl-1-methyl-pyrrol	103
g. Synthese von 3,5-Diacetyl-1,2-dimethyl- pyrrol (<u>45</u>)	104
5. Analyse der Zone G	104
6. Analysen der Zonen E und F	105
B. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion schwerflüchtiger An- teile des Methylenchloridextraktes	106
C. Versuche zur Synthese von β -Hydroxy- und Alkoxypyr- rolen	
1. 2-Hydroxymethyl-1-methyl-4-nitro-pyrrol	107
2. 1-Dimethylamino-2-formyl-pyrrol (<u>67</u>)	107
3. 1,2-Dimethyl-3-methoxy-pyrrol-5-carbaldehyd (<u>14</u>)	109
4. 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-pyrrol (<u>76</u>)	112

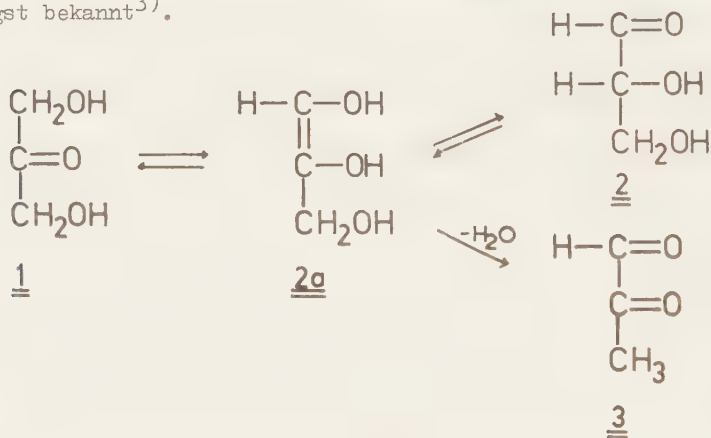
	Seite
5. 4-Dimethylhydrazono-2-(tetrahydro-2-pyranyloxy)- 2-butenal (<u>93</u>)	114
6. 4-Benzolazo-brenzcatechin-2-methyläther (<u>79</u>)	115
D. Versuche zur Synthese von β -Hydroxyfuranen und Hydroxy= pyronen	
1. 1,1-Diäthoxy-5-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-pentan- 2,4-dion (<u>88</u>)	115
2. 3,5-Dihydroxy-6-methyl-pyron-(2) (<u>91</u>)	116

Theoretischer Teil

Im Jahre 1912 beschrieb erstmals L.C. Maillard, daß bei der Reaktion von Aminosäuren oder Proteinen mit reduzierenden Zuckern rasch Bräunung eintritt¹⁾. Diese Bräunungsreaktion führt zu niedermolekularen, oft geruchsintensiven Verbindungen und zu gelbbraunen bis schwarzen Produkten, sog. Melanoidinen, die zum größten Teil keine Protein- oder Zuckereigenschaften mehr aufweisen. Da die Mehrzahl unserer Nahrungsmittel Proteine und reduzierende Zucker nebeneinander enthält, hat die Maillard-Reaktion bei vielen technologischen Prozessen, die der Zubereitung und Haltbarmachung von Lebensmitteln dienen, eine große Bedeutung. Es kann dabei zur Bildung von durchaus erwünschten Substanzen kommen. Man denke nur an das Aroma von frisch gebackenem Brot oder geröstetem Kaffee. Andererseits kann die Melanoidinbildung neben unerwünschter Veränderung von Farbe, Geschmack und Geruch zu einer Beeinträchtigung der Eiweißwertigkeit durch irreversible Zerstörung von Aminosäuren führen. Da die Substanzmischungen in Lebensmitteln sehr komplex sind liegt es nahe, Modellreaktionen auszuführen, um Kenntnisse über die durch Hitzeeinwirkung entstehenden Produkte und die sie bildenden Prozesse zu erhalten.

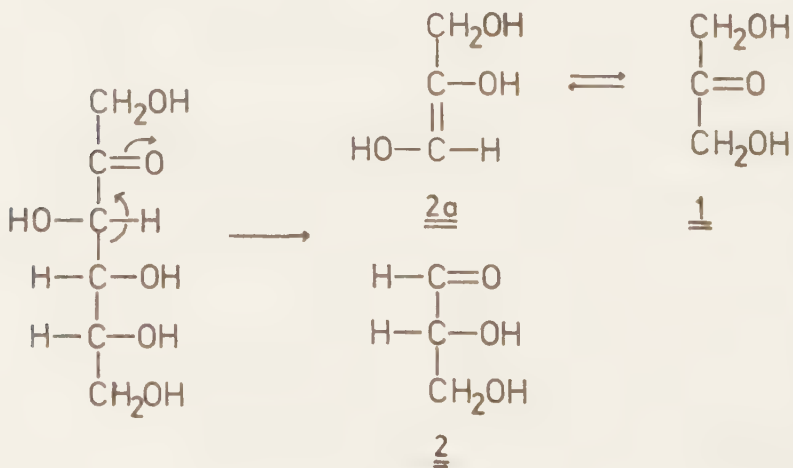
Als einfachste Verbindungen, die die charakteristischen Merkmale der Zucker aufweisen, sind Dihydroxyaceton (1) und Glycerinaldehyd (2), mit Einschränkungen auch Glycolaldehyd (20), anzusehen. So erfährt Dihydroxyaceton (1) durch Säure- oder Basenkatalyse eine Lobry de Bruyn-van Ekenstein-Umlagerung zum Glycerinaldehyd (2), dessen Enol 2a leicht die Hydroxylgruppe am C-3 Atom abspalten kann. Das auf diese Weise durch intramolekulare Wasserabspaltung gebildete Methylglyoxal (3) besitzt eine wesentlich

höhere Reaktivität als Dihydroxyaceton²⁾ (Schema 1). Methylglyoxal ist als ein in Bräunungsreaktionen vorkommendes Umwandlungsprodukt längst bekannt³⁾.



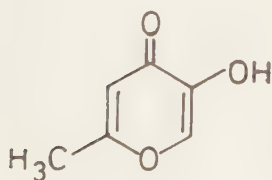
Schema 1

Dihydroxyaceton und Glycerinaldehyd können auch aus Zuckern durch Retroaldolspaltung unter den Bedingungen der Maillard-Reaktion gebildet werden⁴⁾ (Schema 2).

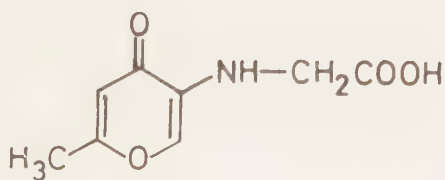


Schema 2

Sie sind daher in Lebensmitteln häufig zu finden und dürften an der Aromabildung wesentlich beteiligt sein. So erhält man bei der Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Prolin und Isoleucin Brotaroma und mit Valin Hefearoma^{5,6)}. Auch bei der Bildung brauner Polymere scheint Dihydroxyaceton ein wichtiges Ausgangsprodukt zu sein. Versuche zeigten, daß bei einer Mischung von Mehl, Pflanzenfett, Salz und Backpulver beim Erhitzen die Bräunung durch Zusatz von 1% Dihydroxyaceton wesentlich erhöht wurde⁷⁾. In kosmetischen Präparaten wird Dihydroxyaceton zur Bräunung der Haut verwendet^{8,9)}. Vermutlich reagiert es dabei bevorzugt mit der Aminogruppe der Lysinseitenkette im Hautprotein. Auch die Melanoidinbildung an menschlichen Zähnen ist wahrscheinlich auf Reaktionen von Dihydroxyaceton und Glycerinaldehyd mit Proteinen zurückzuführen¹⁰⁾. Heyns und Mitarb. haben bereits Untersuchungen über Umsetzungen von Dihydroxyaceton mit Glycin und anderen Aminosäuren ausgeführt¹¹⁾. Als interessante Reaktionsprodukte isolierten sie Alo-maltol (4) sowie ein 2-Methyl-7-pyron mit einem Glycin-Rest in 5-Stellung (5).



4



5

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Kondensationsprodukte niederen bis mittleren Molekulargewichts, die bei der Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Methylammoniumacetat gebildet werden, zu isolieren und daraus auf mögliche Kondensationsmechanismen Rückschlüsse zu ziehen. Bei Verwendung von Methylamin als Stickstoffkomponente in neutraler Lösung sind ähnliche Reaktionen zu erwarten wie mit Aminosäuren. Die mit Methylamin gebildeten Produkte tragen jedoch am Stickstoff keine Carbonylgruppe mehr und sind daher leichter isolierbar und auch mit geringerem Aufwand trennbar als die mit Aminosäuren gebildeten Verbindungen.

Im Experiment wurde Dihydroxyaceton mit Methylammoniumacetat im Molverhältnis 1:1 in wäßriger Lösung zum Sieden erhitzt. Die mit organischen Lösungsmitteln extrahierbaren Anteile destillierte ich bei etwa 0,1-1 Torr. Wie aus Abb.1 ersichtlich ist, besteht das gelbe, teils ölige, teils kristalline Destillat aus wenigen, gaschromatographisch auftrennbaren Hauptprodukten. Um diese und auch die in geringerer Menge vorkommenden Verbindungen zu isolieren und zu identifizieren trennte ich das Destillat auf präparativen Kieselgelplatten vor. Die Platten zeigten unter UV-Licht sieben fluoreszenzlöschende Zonen (Abb.2). Aus jeder der Zonen A bis G konnten interessante Umsetzungsprodukte isoliert werden. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Verbindungen jeder Zone systematisch abgehandelt.

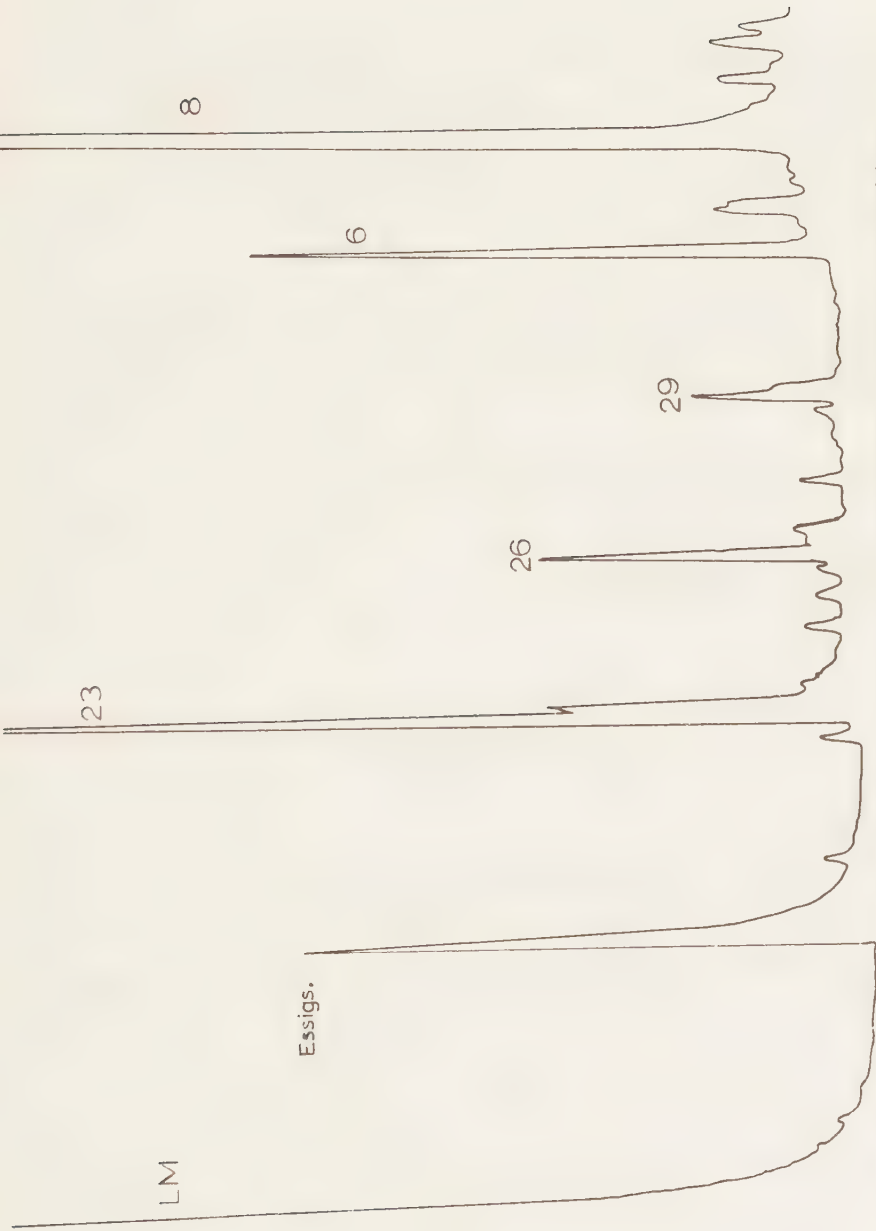


Abb. 1: Gaschromatogramm der destillierbaren Anteile des Methylchloridextraktes

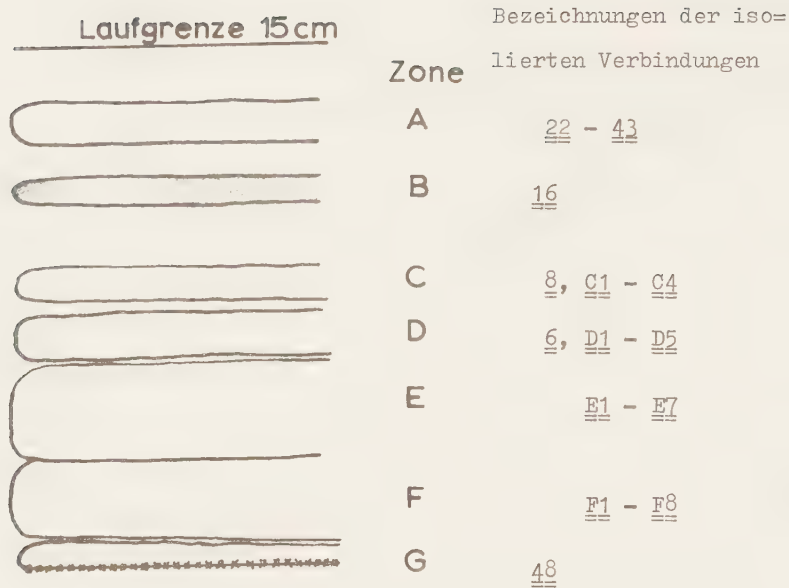
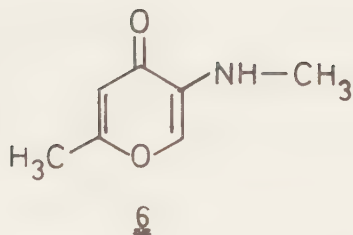


Abb.2: PSC der destillierbaren Anteile des Methylenchloridextraktes. Fließmittel: Benzol/Äthylacetat 1:1

Analyse der Zone D

Die nicht sehr scharf begrenzte Zone D mit einem Rf-Wert um 0,45 lieferte nach dem Eluieren vom Kieselgel im Hochvakuum sublimierbare, farblose Kristalle. Aus den Spektren folgt, daß es sich um 2-Methyl-5-methylamino-4H-pyran-4-on (6) handelt.



Aus der Elementaranalyse und dem Massenspektrum ergibt sich die Summenformel $C_7H_9NO_2$. Das NMR-Spektrum vermittelt wichtige Strukturmerkmale (Abb.3).

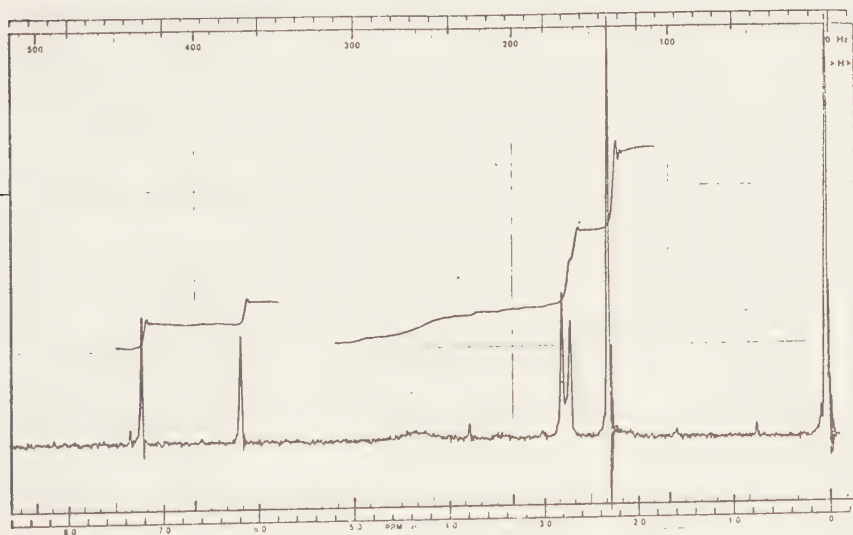
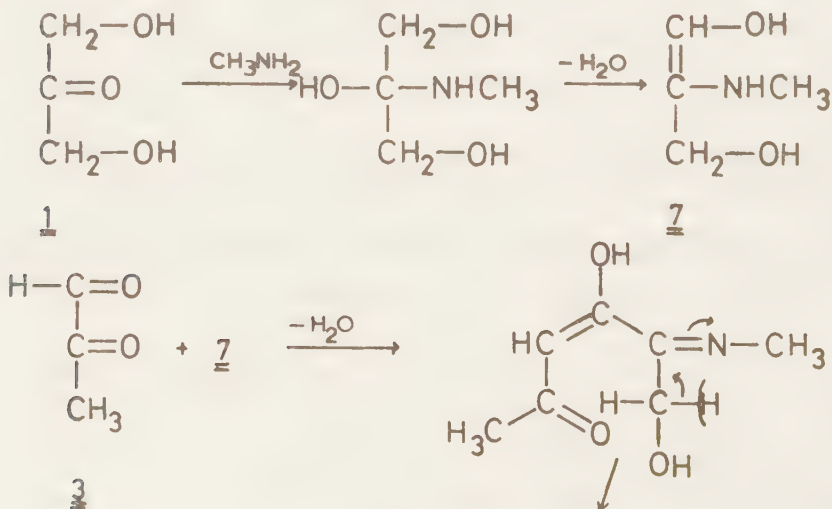
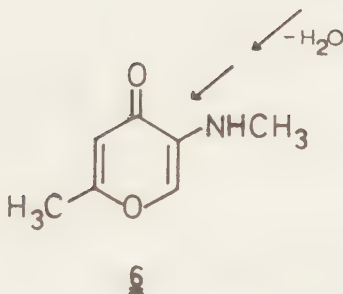


Abb.3: NMR-Spektrum von 6 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Das Singulett bei τ 7,70 zeigt die C-Methylgruppe. Die N-Methylgruppe erscheint als Dublett ($J=6$ Hz) bei τ 7,30, bedingt durch die Kopplung mit dem H-Atom des Aminstickstoffs (τ 5,6). In Übereinstimmung mit dieser Interpretation tritt diese Methylgruppe nach

H-D-Austausch lediglich als Singulett auf. Die beiden Ringprotonen absorbieren bei τ 3,80 und τ 2,77. Da beide Ringprotonen Singulett ergeben, können sie nicht benachbart sein. Auch das IR-Spektrum, das eine intensive Bande für eine sekundäre Aminogruppe bei 3350 cm^{-1} und typische Pyronbanden bei 1620 cm^{-1} , 1410 cm^{-1} , 940 cm^{-1} und 860 cm^{-1} zeigt sowie das MS-Spektrum (M^+139) deuten auf die angegebene Struktur hin. Es handelt sich dabei um eine Verbindung, die analog dem von Heyns und Mitarb. gefundenen N-(Methylpyronyl)-glycin (5) aufgebaut ist. Heyns erhielt diese Verbindung -wie schon erwähnt- bei der Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Glycin¹¹). Ein möglicher Mechanismus für die Bildung von 2-Methyl-5-methylamino-4H-pyran-4-on ist in Schema 3 wiedergegeben. Dihydroxyaceton reagiert einmal mit Methylamin unter Wasserabspaltung zum Aminoenol 7, zum anderen unter intramolekularer Wasserabspaltung zu Methylglyoxal (3). Das Kondensationsprodukt von 7 mit 3 geht unter Ring-





Schema 3

Zur Auftrennung weiterer flüchtiger Substanzen der Zone D destillierte ich bei etwa 0,1 Torr bis 150°C. Durch Umkristallisieren mit einem Gemisch aus Aceton und Petroläther konnte der größte Teil des Pyrons entfernt werden. Die Mutterlauge enthielt neben dem Pyron noch ein zähes, gelbes Öl. Wegen der geringen Menge stand nur mit der GC-MS-Technik eine genügend leistungsfähige Methode zur Analyse der flüchtigen Produkte zur Verfügung. Die Abb. 4 zeigt das Gaschromatogramm dieser Fraktion. Soweit möglich habe ich versucht an Hand der Massenspektren Strukturvorschläge anzugeben (siehe Tabelle I).

Bei Verbindung D1 kann man durch das Massenspektrum nicht eindeutig festlegen, ob es sich um Maltol, Alomaltol oder ein weiteres Isomeres handelt. Für D2 wurde das in der Literatur angegebene Massenspektrum zum Vergleich herangezogen. Da geeignete Vergleichssubstanzen fehlten, habe ich für D3 und D4 an Hand des Massenspektrums versuchsweise Strukturvorschläge angegeben.

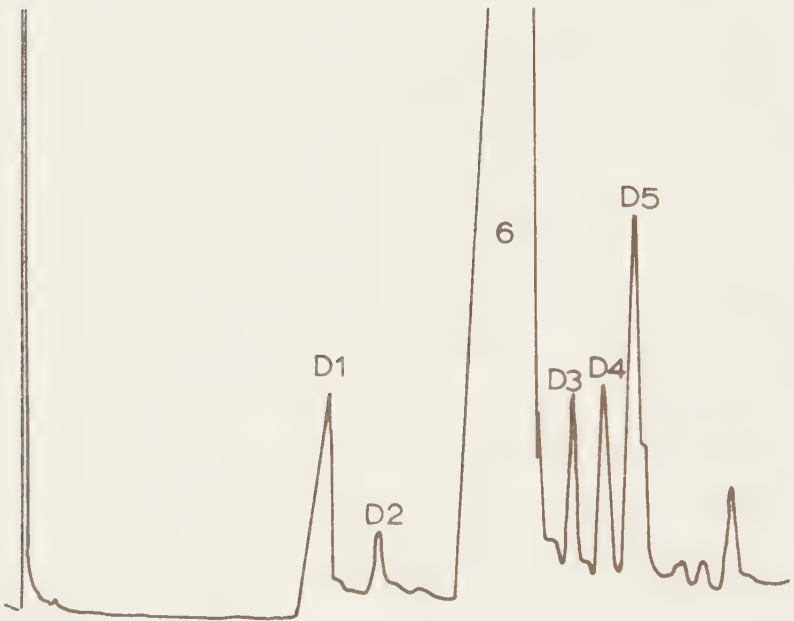
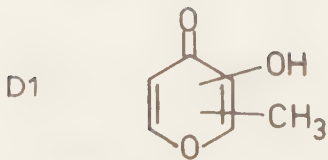
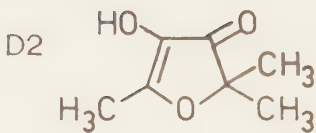


Abb.4: GC von Zone D

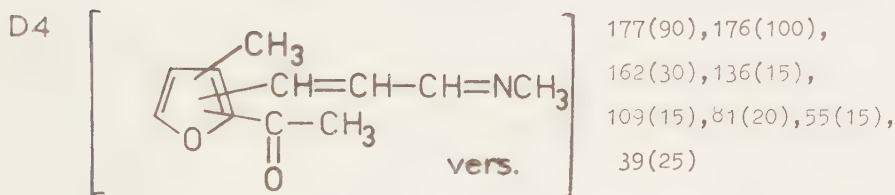
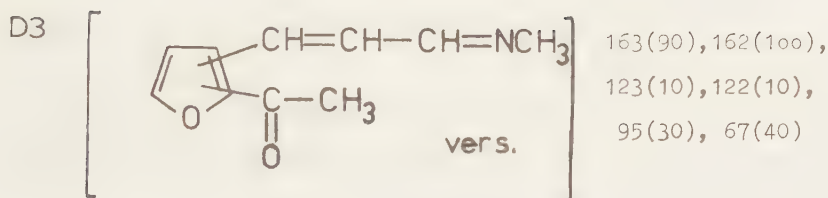
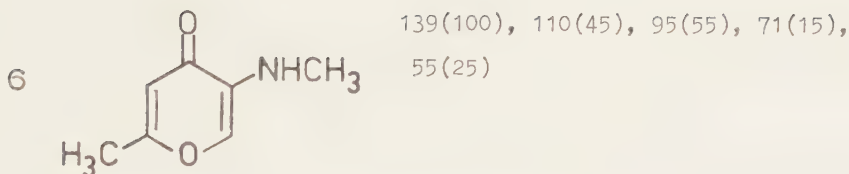
Tabelle I



126(100), 98(10), 85(5), 69(30),
58(20), 43(25), 41(10), 39(20)



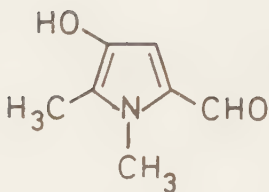
142(70), 127(100), 85(40), 57(50),
69(40), 56(50), 43(50), 42(95)



D5 nicht rein

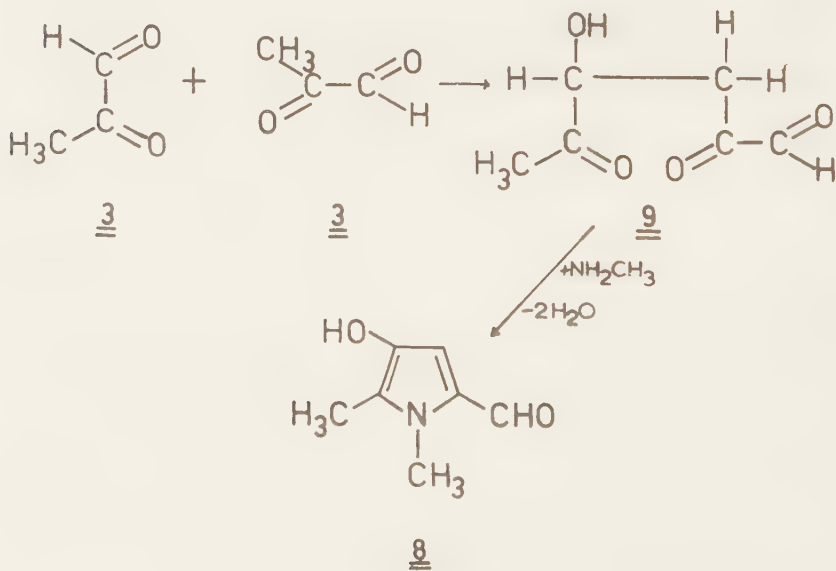
Analyse der Zone C

Aus der bei einem Rf-Wert von 0,55 unter UV-Licht sichtbaren, scharf begrenzten Zone C isolierte ich im Hochvakuum bei 110°C sublimierbare, farblose Kristalle. Die Elementaranalyse ergab in Verbindung mit dem Massenspektrum die Summenformel $C_7H_9NO_2$. Diese Substanz wurde durch Spektrenvergleich als 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrrol-5-carbaldehyd (8) identifiziert.



8

Das Hydroxypyrrol 8 fanden Th. Wieland und Th. Severin³⁾ nach Umsetzung von Methylglyoxal mit Methylammoniumacetat. Für die Bildung schlagen sie folgenden Mechanismus vor:

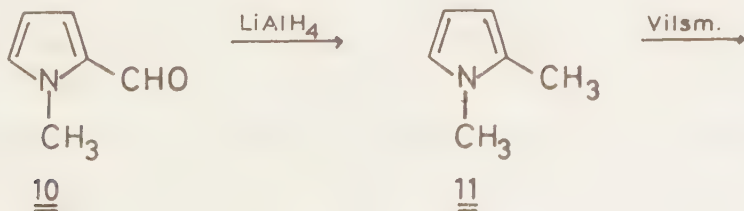


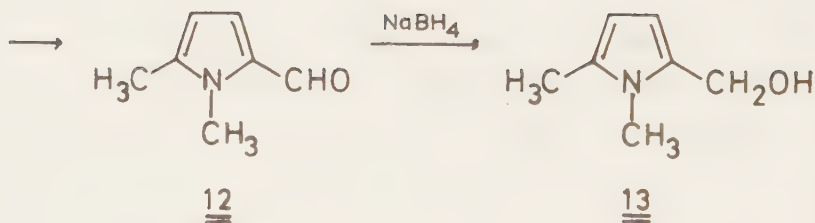
Schema 4

Durch Aldolreaktion entsteht aus zwei Molekülen Methylglyoxal (3)

die 1,4-Dicarbonylverbindung 9. Der Einbau des Amins erfolgt unter Ringschluß. Ohne weiteren Strukturbeweis wurde auf Grund dieses einfachen Reaktionsweges die Stellung der Substituenten angegeben. Aus den Spektren läßt sich die Struktur von 8 jedoch nicht ohne weiteres ableiten, so daß sie bisher nicht als endgültig gesichert angesehen werden konnte. Ich versuchte durch einfache Reaktionen die Struktur dieser auch der Menge nach wichtigen Verbindung festzulegen.

Th. Severin und I. Ipach fanden, daß sich Phenole, Arylamine und aromatische Carbonylverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid bei höherer Temperatur zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen reduzieren lassen¹²⁾. Wendet man diese Methode auf das Hydroxypyrrol 8 an, so erhält man erwartungsgemäß das 1,2,5-Trimethylpyrrol. Die Identifizierung erfolgte durch Gaschromatographie und Spektrenvergleich (IR- und MS-Spektren) mit den Literaturspektren¹³⁾. Dieser Versuch beweist die Stellung der C-Methyl- und Formylgruppe. Wesentlich schwieriger war die Lage der Hydroxylgruppe festzulegen. Zu diesem Zweck synthetisierte ich einige Vergleichssubstanzen. Durch Reduktion von 2-Formyl-1-methyl-pyrrol (10) mit Lithiumaluminiumhydrid zu 1,2-Dimethylpyrrol (11) und anschließende Formylierung nach Vilsmeier¹⁴⁾ wurde das 1,2-Dimethyl-5-formyl-pyrrol (12) hergestellt.





Schema 5

Die Substanz 12 zeigt das in Abb.5 wiedergegebene NMR-Spektrum. Nach Zusatz von Natriumborhydrid treten charakteristische Veränderungen auf, die der Abb.6 zu entnehmen sind. Die Reduktion verläuft rasch und einheitlich. Im NMR-Spektrum von 12 absorbiert die C-Methylgruppe bei τ 7,75, die N-Methylgruppe bei τ 6,17 und das Aldehydproton bei τ 0,77. Die beiden Ringprotonen bilden je ein Dublett bei τ 3,94 und τ 3,10 mit einer Kopplungskonstanten von $J=4$ Hz. Das in α -Stellung zur Formylgruppe befindliche Proton absorbiert dabei bei tieferem Feld (τ 3,10). Eine extreme diamagnetische Verschiebung dieses Ringprotonensignals nach höherem Feld (τ 3,10: τ 4,05) ist nach der Reduktion mit Natriumborhydrid zu beobachten. Durch Reduktion der Formylgruppe entfällt der Elektrozug und ebenfalls die starke Entschirmung am Ort des Ringprotons. Das in β -Stellung zur Formylgruppe befindliche Proton wird nur geringfügig verschoben (τ 3,94: τ 4,25). Die C-Methylgruppe erscheint nach der Reduktion als Singulett bei τ 7,80, die N-Methylgruppe bei τ 6,50 und die entstandene Methylengruppe bei τ 5,50. Das Fehlen des Aldehydprotonensignals beweist die vollständige Reduktion.

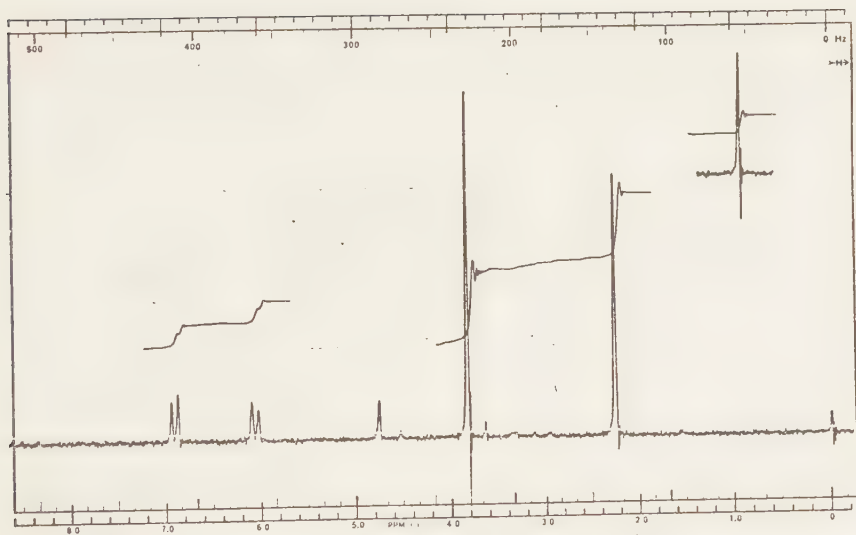


Abb.5: NMR-Spektrum von 12 in Deuteriomethanol⁵⁴⁾

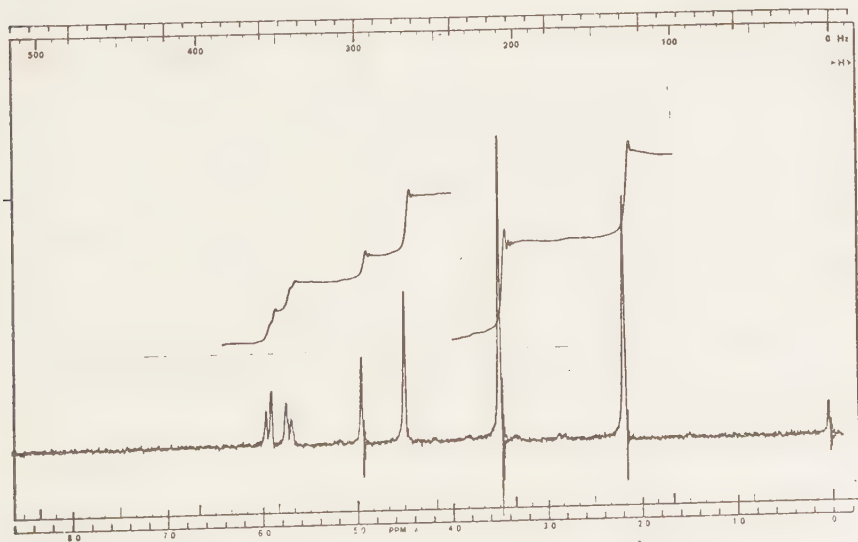


Abb.6: NMR-Spektrum von 13 in Deuteriomethanol⁵⁴⁾

Um diese Beobachtungen für das Hydroxypyrrol 8 auszuwerten, wurde zunächst der Methyläther 14 dargestellt. Durch Umsetzung von 8 mit Dimethylsulfat/Alkali ist dieser in guter Ausbeute zugänglich.

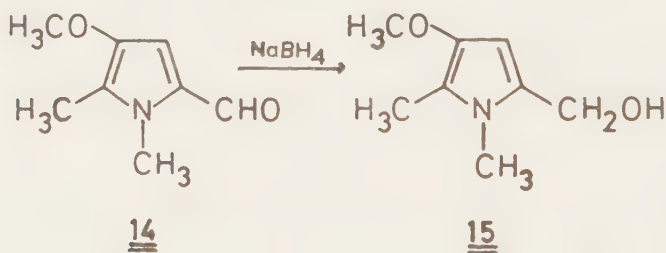


Abbildung 7 zeigt das NMR-Spektrum von 1,2-Dimethyl-3-methoxy-pyrrol-5-carbaldehyd (14). Die C-Methyl-, N-Methyl- und O-Methylgruppen erscheinen als Singulett bei τ 7,73, τ 6,17 und τ 6,03. Das einzelne Ringproton absorbiert bei τ 3,47 und das Aldehydproton bei τ 0,8. Wie aus Abb. 8 zu sehen ist, ergibt das Ringproton in der reduzierten Verbindung 15 ein Singulett bei τ 4,10 (C-Methyl- τ 7,88, N-Methyl- τ 6,50, O-Methyl- τ 6,25 und Methylengruppe τ 5,45). Eine ähnlich starke Verschiebung zu höherem Feld wurde bei der Reduktion von Verbindung 12 für das zur Formylgruppe α -ständige Ringproton beobachtet. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß sich die OH-Gruppe nicht in α -Stellung zur Formylgruppe befinden kann. Zusätzlich bewiesen habe ich die Struktur von Verbindung 8 durch eine Synthese (siehe Teil 2 meiner Arbeit).

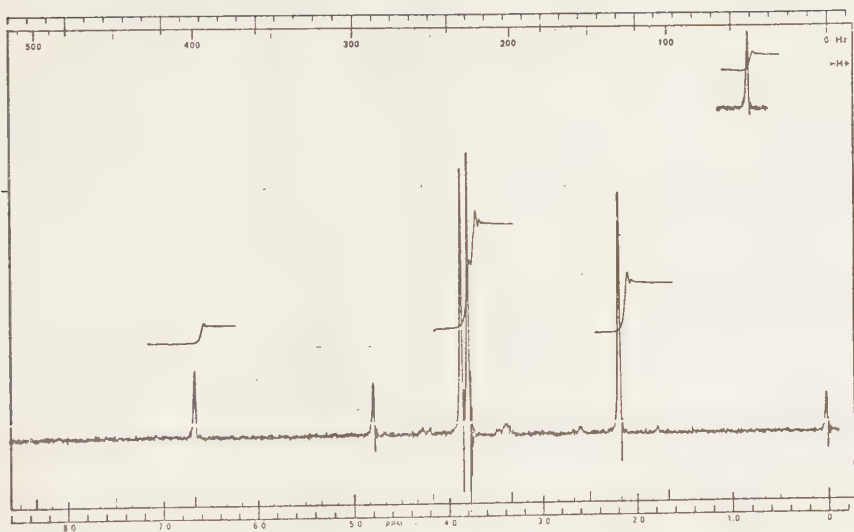


Abb.7: NMR-Spektrum von Verbindung 14 in Deuteriomethanol⁵⁴⁾

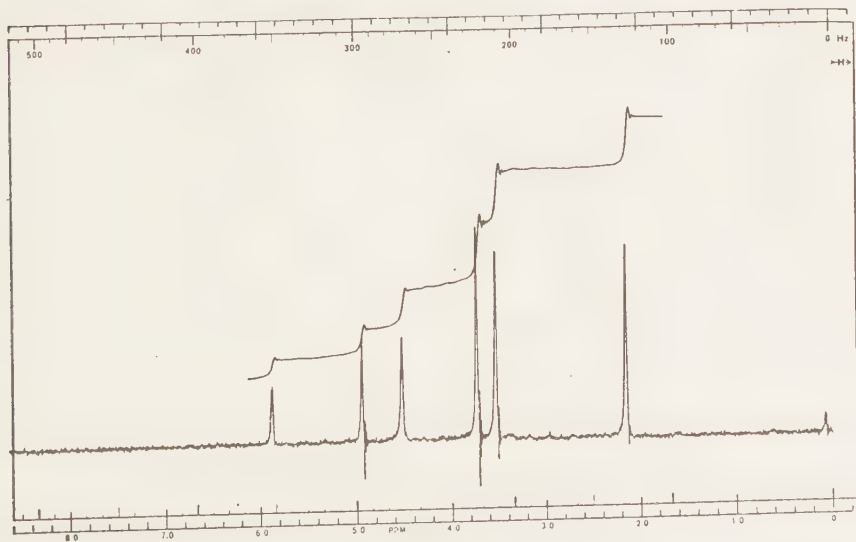


Abb.8: NMR-Spektrum von Verbindung 15 in Deuteriomethanol⁵⁴⁾

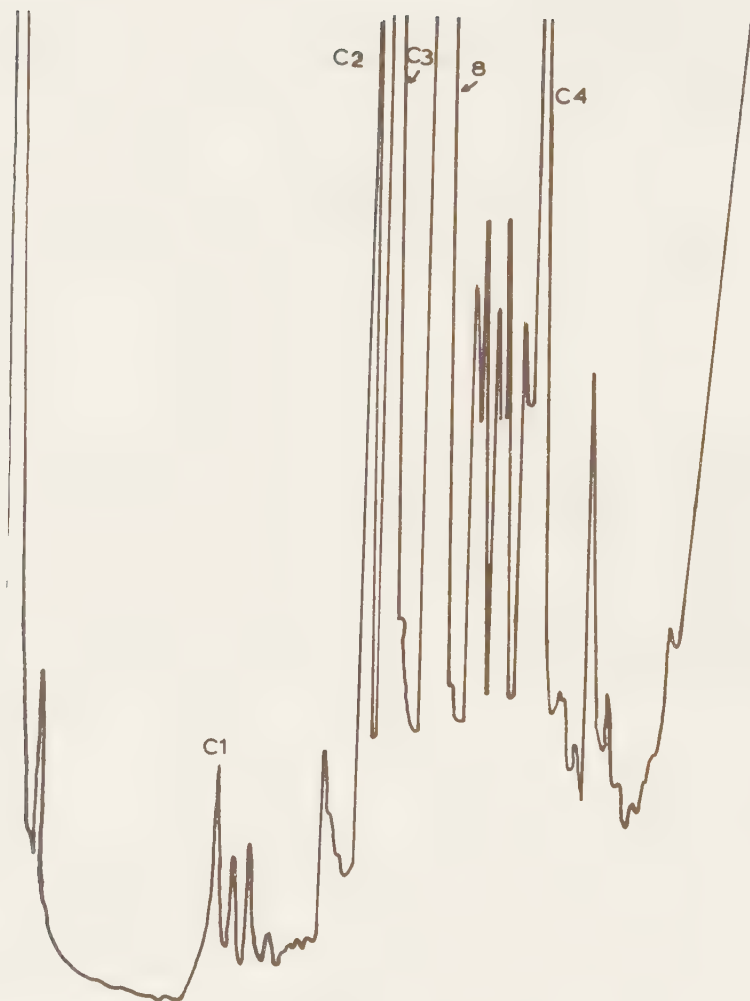


Abb.9: GC von Zone C

Die beim Umkristallisieren von 1,2-Dimethyl-3-hydroxy-pyrrol-5-carbaldehyd anfallende Mutterlauge wurde gaschromatographisch auf weitere flüchtige Substanzen untersucht (Abb.9). Für die aufge-

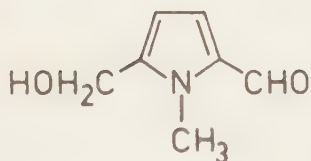
trennten Verbindungen konnten mittels GC-MS-Analyse die in Tabelle II aufgeführten Strukturvorschläge angegeben werden.

Tabelle II

C1

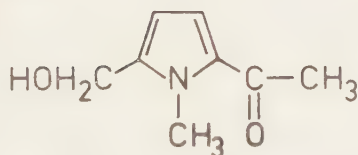
138(80), 85(30), 57(85), 43(100)

C2



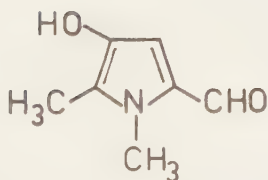
139(100), 138(55), 124(30),
122(100), 110(35), 94(27), 82
(35), 67(28), 35(20)

C3



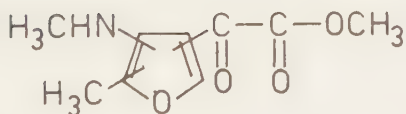
153(90), 138(80), 136(100),
122(60), 94(30), 67(25)

8

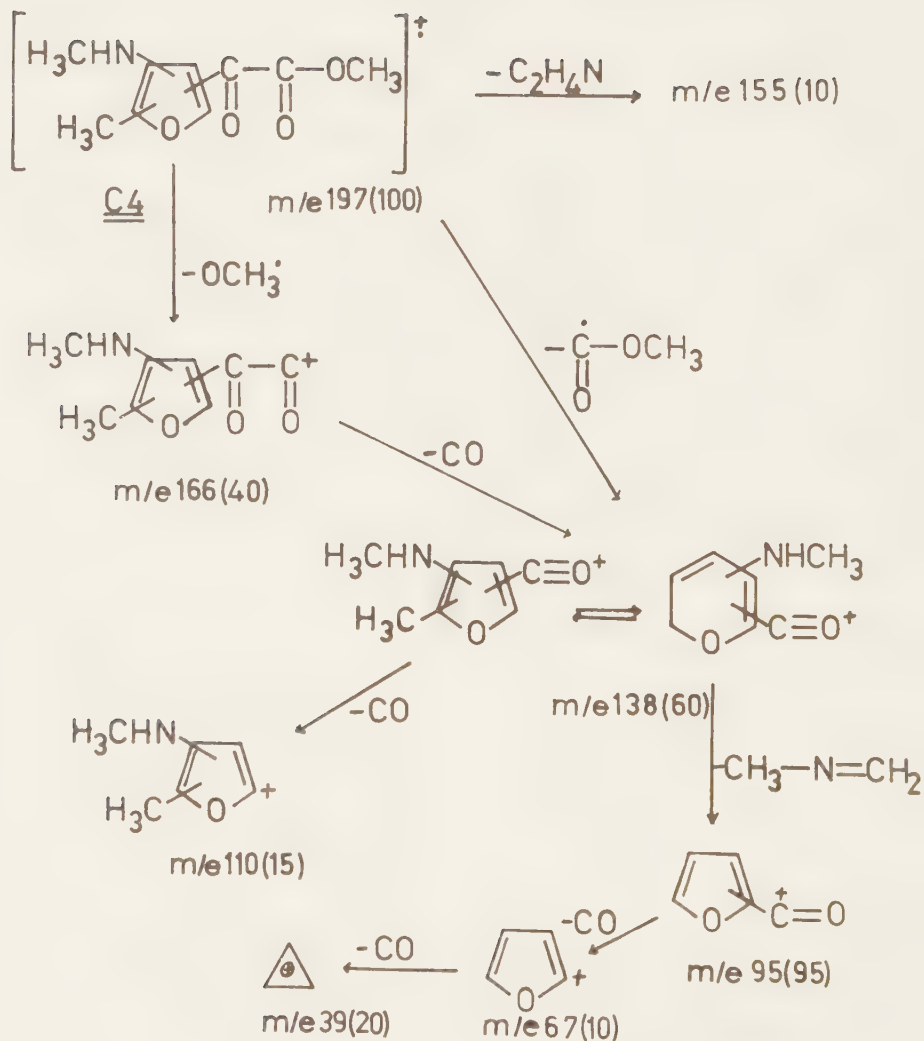


139(100), 138(100), 124(50),
110(80), 94(10), 52(15)

C4



197(100), 166(40), 155(10),
138(60), 110(15), 95(95), 67(10),
43(30), 35(20)

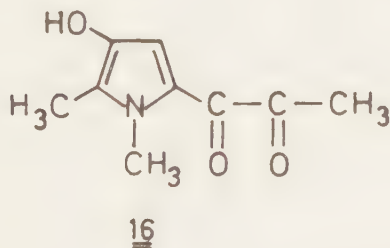


Schema 6

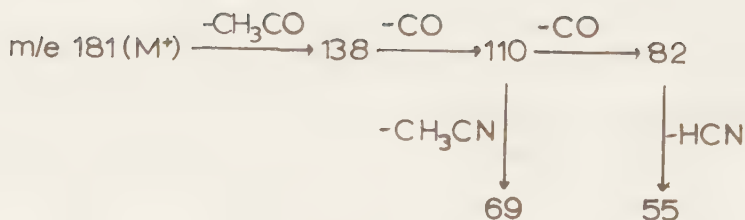
Bei den bekannten Verbindungen C2 und C3 wurden die in der Literatur angegebenen Massenspektren zum Vergleich herangezogen. Zur Interpretation des Massenspektrums von C4 fehlten geeignete Vergleichssubstanzen. Der angegebene Strukturvorschlag basiert nur auf dem massenspektrometrischen Zerfall dieser Verbindung, der in Schema 6 aufgezeigt ist.

Analyse der Zone B

Aus der auf der Platte bei einem Rf-Wert von 0,75 sichtbaren, intensiv gelben Zone konnten durch Sublimation im Hochvakuum rotorangene Kristalle in relativ guter Ausbeute erhalten werden. Sie wurden als 1,2-Dimethyl-5-(1,2-dioxopropyl)-3-hydroxy-pyrrol (16) identifiziert.



Aus Elementaranalyse und Massenspektrum ergab sich die Summenformel $C_9H_{11}NO_3$. Im Massenspektrum ist die Primärfragmentierung die Abspaltung von CH_3CO aus dem Molekülion (M^+181) zum Bruchstück m/e 138. Der weitere Zerfall verläuft analog Verbindung 8 und ist typisch für ein methylsubstituiertes Hydroxypyrrol (Schema 7). Das NMR-Spektrum zeigt drei Methylgruppen als Singuletts bei τ 7,50, τ 7,60 und τ 6,12 (Abb.10). Sie entsprechen der Methylgruppe am α -



Schema 7

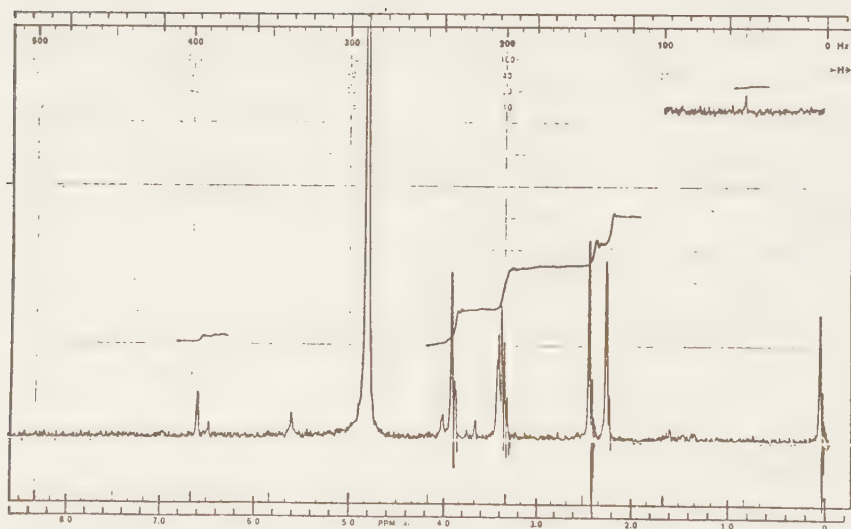
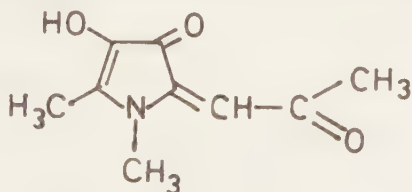


Abb.10: NMR-Spektrum von Verbindung 16 in Deuteriomethanol⁵⁴⁾

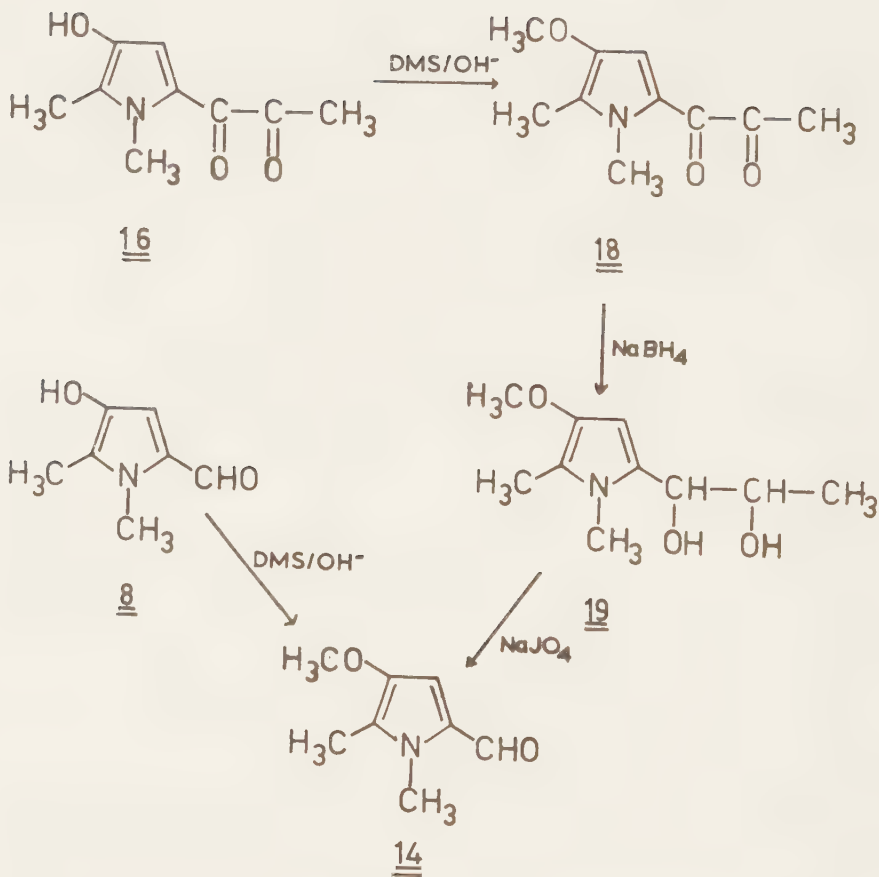
C-Atom des Pyrrols, der Acetyl- und der N-Methylgruppe. Das Ringproton absorbiert bei τ 3,44. Die C-Methyl-, N-Methylgruppe und das Ringproton absorbieren somit fast an den gleichen Stellen wie die entsprechenden Atome von Verbindung 8.

Durch Spektrenvergleich konnte festgestellt werden, daß es sich bei Substanz 16 um dieselbe Verbindung handelt, die bereits U.Krönig¹⁵⁾ nach der Umsetzung von Glucose mit Methylammoniumacetat in geringer Menge isoliert hatte. Krönig gab für diese Verbindung Struktur 17 an, da er dem Signal des einzelnen Protons im NMR-Spektrum eine exocyclische Methingruppe zuordnete.



17

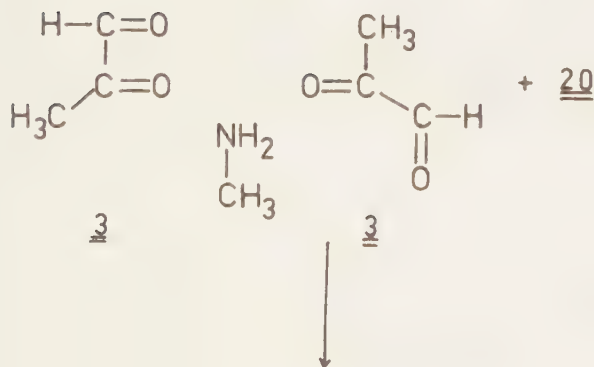
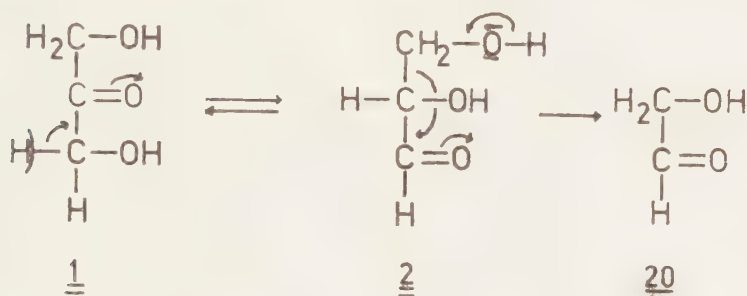
Durch eine Reihe von Umsetzungen konnte aber bewiesen werden, daß die von mir angegebene Struktur 16 richtig ist. Nach der Methylierung von Verbindung 16 mit Dimethylsulfat/Alkali zu 18 reduzierte ich mit Natriumborhydrid zu 19. Die Reduktion verlief quantitativ und das Reaktionsprodukt 19 wurde nicht isoliert. Bei der anschließenden Perjodatoxidation nach Malaprade erhielt ich denselben Methyläther 14 wie bei der Methylierung von 8. Die Identifizierung erfolgte durch Spektrenvergleich. Damit ist gezeigt, daß sich 8 und 16 nur in Bezug auf die Carbonylgruppen tragenden Seitenketten unterscheiden. Dieser Strukturbeweis gelang nur mit der methylierten Verbindung 18. Die direkte Reduktion von 16 mit Natriumborhydrid war zwar selektiv, aber die Weiterreaktion mit Natriumperjodat ergab ein Substanzgemisch, in dem Verbindung 8 nicht nachweisbar war.

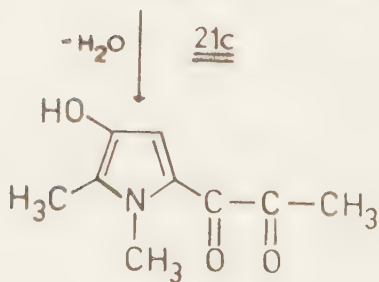
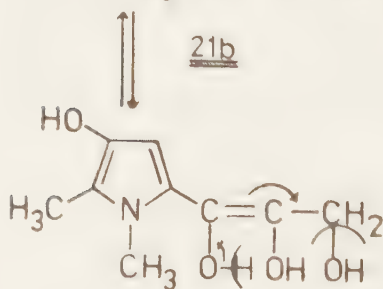
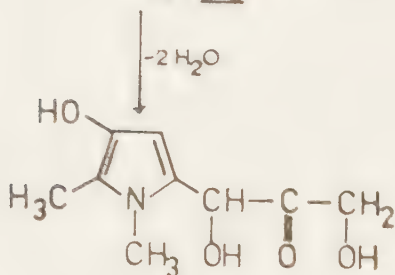
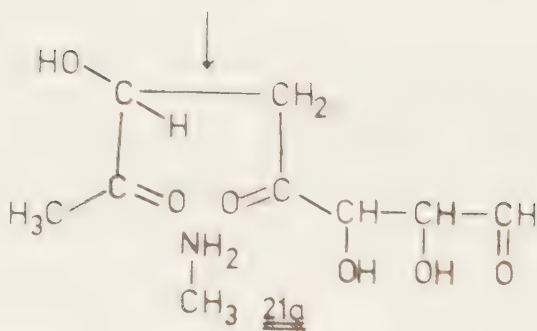


Schema 8

Während aus den Reaktionsmischungen von Pentosen mit Methylammoniumacetat schon mehrere farbige Produkte isoliert wurden¹⁵⁾, ist das Pyrrolderivat 16 das erste farbige Hexoseumwandlungsprodukt, das identifiziert werden konnte. Von besonderem Interesse ist daher der mögliche Bildungsmechanismus von 16 aus Zuckerbruchstük-

ken. Auffällig ist, daß es sich um einen C8-Körper handelt, zu dessen Darstellung aus Hexosen und aus Dihydroxyaceton mindestens ein C2-Körper nötig ist. Eine Möglichkeit für die Bildung von 16 besteht in der Reaktion von zwei Mol Methylglyoxal (3) und einem Mol Glycolaldehyd (20) mit Methylamin. Glycolaldehyd kann leicht aus Dihydroxyaceton (1) über Glycerinaldehyd (2) durch Retroaldolspaltung entstehen (Schema 9).





Scheme 9

Zwei Moleküle Methylglyoxal bilden wie bei Substanz 2 mit Methylamin das Pyrrol-Grundgerüst. Die freie Aldehydgruppe reagiert unter Aldoladdition mit der Methylengruppe des Glycolaldehyd. Durch Keto-Enol-Tautomerie und anschließende Wasserabspaltung (21a - 21c) entsteht das 1,2-Dimethyl-5-(1,2-dioxopropyl)-3-hydroxy-pyrrol (16). Dieser Mechanismus ist zwar vielstufig, aber eine durch Säuren oder Basen katalysierte Keto-Enol-Tautomerie mit anschließender Wasserabspaltung ist gerade in der Zuckerchemie häufig zu beobachten.

Analyse der Zone A

Die Verbindungen der verhältnismäßig rasch wandernden, im UV-Licht fluoreszenzlöschenden Zone A, die mit einem Rf-Wert um 0,85 über der Zone B liegt, wurden vom Kieselgel eluiert. Nach einer Hochvakuumdestillation (1-0,1 Torr) trennte ich die bis 140°C flüchtigen Anteile gaschromatographisch weiter auf (Abb.11). Durch GC-MS-Analyse konnten zahlreiche Pyrrollderivate identifiziert werden. Zur Strukturbestimmung wurden die Einzelkomponenten in luftgeköhlten Glaskapillaren gesammelt und -soweit möglich- ihre NMR- und IR-Spektren gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt.

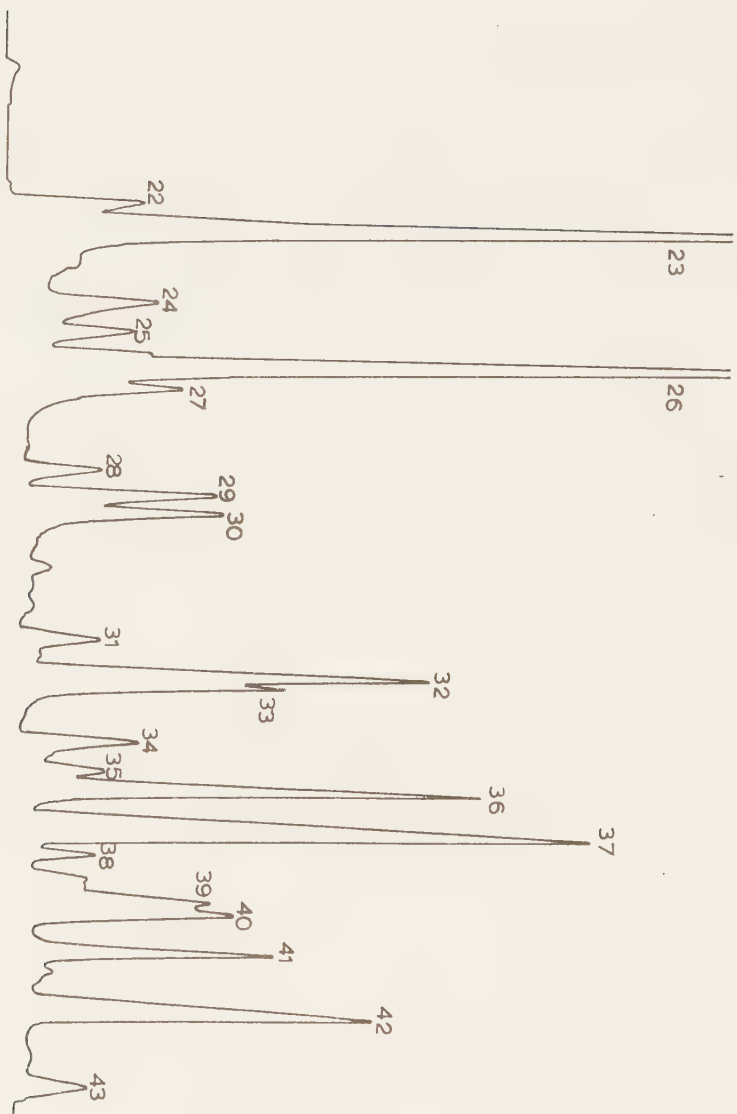
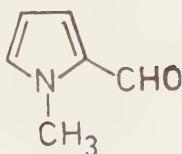


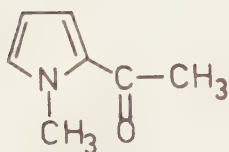
Abb. 11: Gaschromatogramm von Zone A

Tabelle III

22



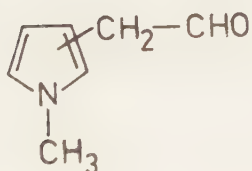
23



MS: 123(87), 108(100), 80(30), 53(41),
43(35)

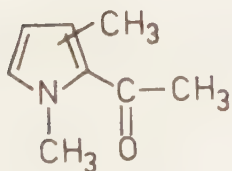
IR(Film a. NaCl): 1655, 1250, 1100,
950 cm^{-1}

24



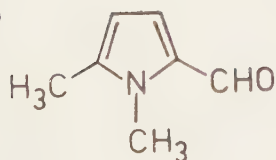
MS: 123(100), 122(100), 108(7), 94(38),
67(8), 53(15)

25



MS: 137(68), 122(100), 94(21), 67(15),
53(17)

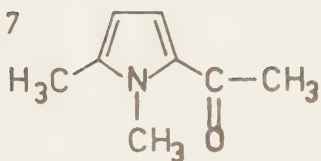
26



MS: 123(100), 122(95), 108(60), 94(70),
67(40), 53(70)

IR(Film a. NaCl): 1655, 1490, 1360,
1150, 1035, 785 cm^{-1}

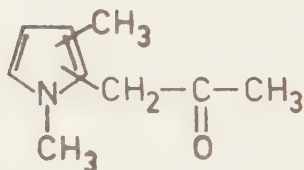
27



MS: 137(70), 122(100), 94(40),
67(22), 53(55)

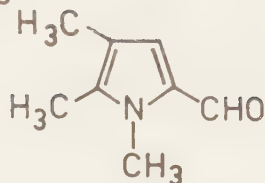
IR(Film a. NaCl): 1645, 1380, 1255,
920 cm^{-1}

28



MS: 151(16), 108(100), 94(8)

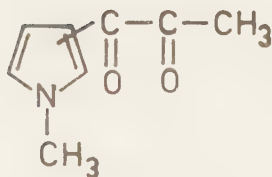
29



MS: 137(100), 136(95), 122(50),
108(83), 94(12), 67(29)

NMR(CDCl_3): τ 8,00(s, 3H), τ 7,83
(s, 3H), τ 6,10(s, 3H), τ 3,30(s,
1H), τ 0,70(s, 1H)

30



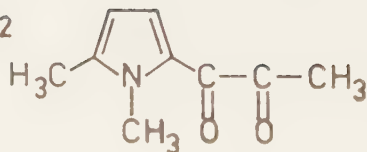
MS: 151(60), 136(70), 108(100),
94(30), 80(60), 53(70)

31

MS : 165 nicht rein

MS: 165(40), 122(100), 94(40), 67(30),
53(70), 43(50)

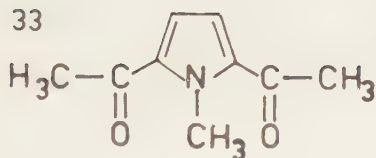
32



IR(Film a. NaCl): 1710, 1620, 1495,
1460, 1350, 1140, 1050, 860 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,67(s, 3H), τ 7,5(s, 3H)
 τ 6,07(s, 3H), τ 3,93(d, $J=4\text{Hz}$, 1H)

33



τ 2,87(d, $J=4\text{Hz}$, 1H)

MS: 165(80), 150(100), 122(70), 108(64), 94(20), 80(20), 53(60), 43(70)

IR(KBr): 1670, 1360, 1240, 970, 805 cm^{-1}

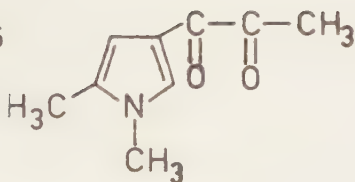
NMR(CDCl_3): τ 7,47(s, 6H), τ 5,73(s, 3H), τ 3,10(s, 2H)

34

35

nicht rein

36

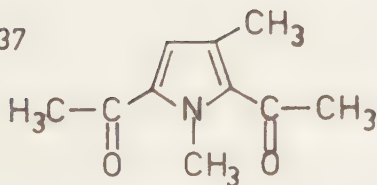


MS: 165(45), 150(20), 122(100), 108(15), 94(30), 67(25), 53(45)

IR(Film a. NaCl): 1710, 1640 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,70(s, 3H), τ 7,57(s, 3H), τ 6,40(s, 3H), τ 3,60(m, 1H), τ 2,47(m, 1H)

37



MS: 179(77), 164(100), 136(54), 122(58), 94(43), 67(31), 53(46), 43(50)

IR(KBr): 1670, 1645, 1520, 1155, 870 cm^{-1}

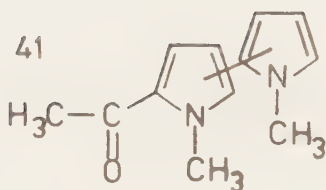
NMR(CDCl_3): τ 7,77(s, 3H), τ 7,67(s, 3H), τ 7,63(s, 3H), τ 5,90(s, 3H), τ 3,30(s, 1H)

38

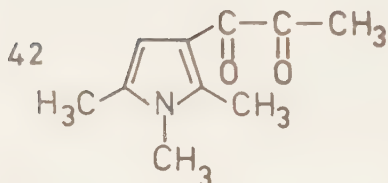
39

nicht rein

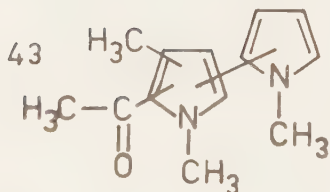
40



MS: 202(100), 187(70), 159(40), 144(20), 139(21), 122(40), 108(18), 94(10), 67(10), 53(10), 43(12)
 NMR(CDCl₃): τ 7,53(s, 3H), τ 6,50(s, 3H), τ 6,20(s, 3H), τ 3,80(m), τ 3,00(m)

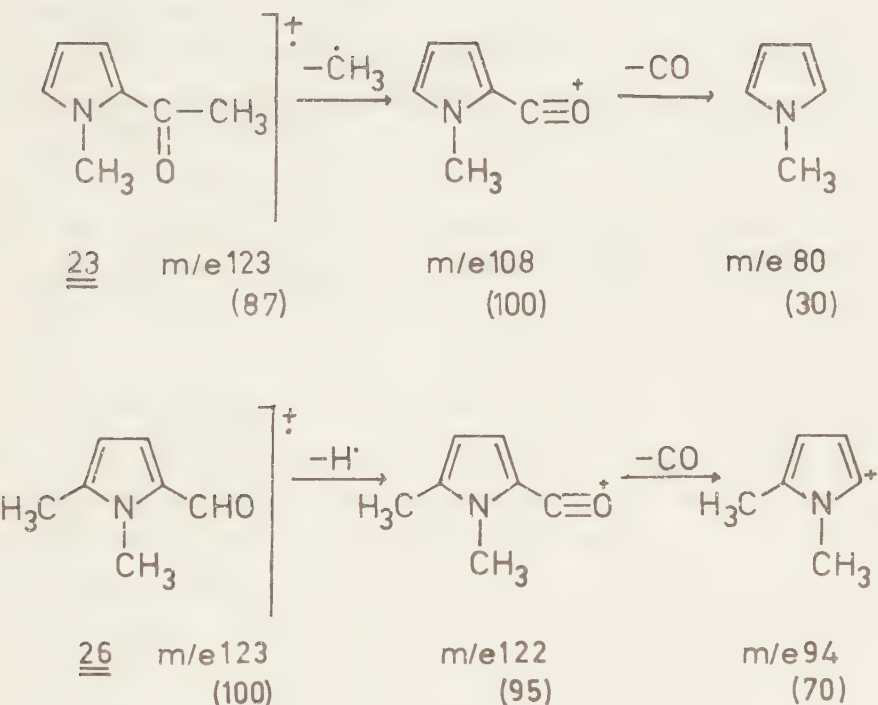


MS: 179(40), 136(100), 122(40), 108(22), 67(55)
 IR(Film a. NaCl): 1715, 1635, 1350, 1175, 1125, 885 cm⁻¹
 NMR(CDCl₃): τ 7,80(s, 3H), τ 7,57(s, 3H), τ 7,44(s, 3H), τ 6,57(s, 3H), τ 3,70(s, 1H)



MS: 216(100), 201(80), 173(20), 150(90), 136(30), 132(40), 122(15), 108(8), 94(9), 67(9), 53(10), 43(20)

Die Strukturzuordnung von Verbindung 22 erfolgte durch Vergleich des MS- und IR-Spektrums mit den Spektren des im Handel erhältlichen 2-Formyl-1-methyl-pyrrols¹⁶⁾. Die Substanzen 23, 24 und 26 zeigen zwar im Massenspektrum jeweils den gleichen Molekülpeak M⁺123, aber bei der Fragmentierung treten deutliche Unterschiede auf. Während bei Acetylpyrrolen die Primärfragmentierung M⁺-15 ist, verursachen Formylgruppen einen deutlichen M⁺-1 Peak. In jedem Fall ist die Ausbildung des resonanzstabilisierten Acylium-Ions bevorzugt. Ein weiteres intensives Signal entsteht nach Eliminierung der CO-Gruppe (Schema 10).



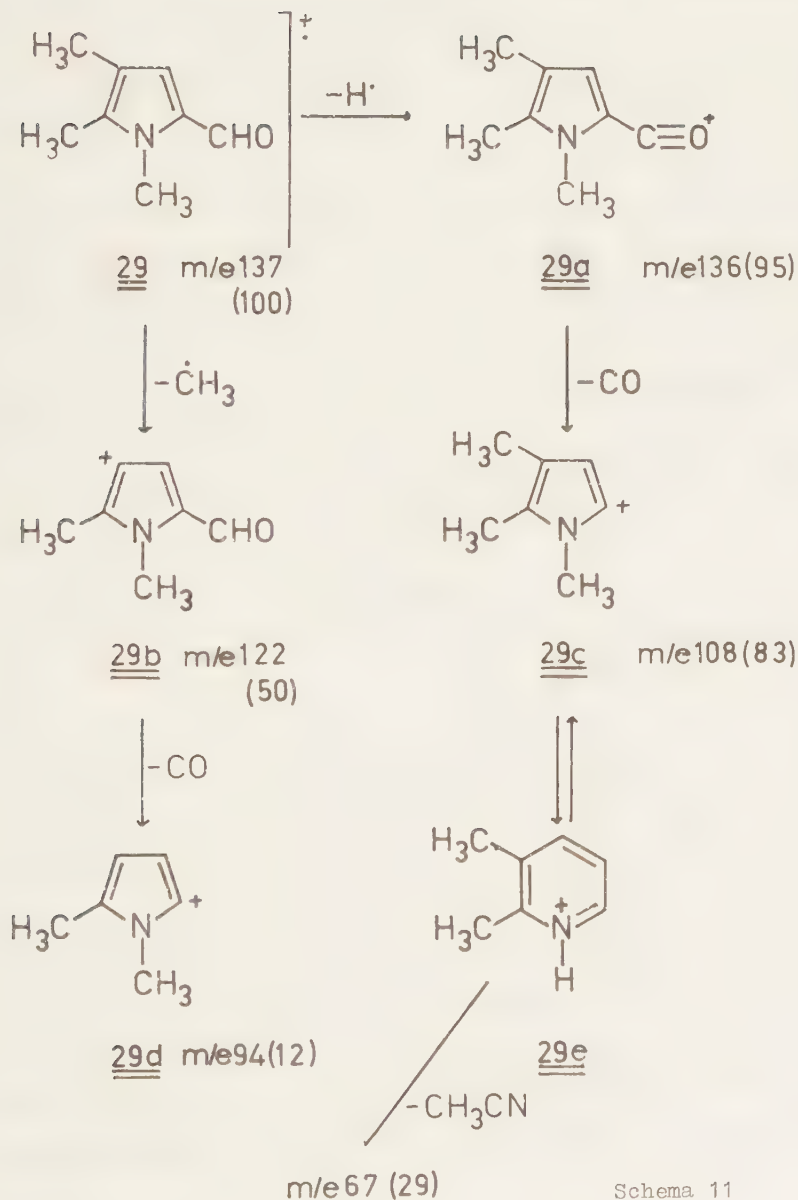
Schema 10

Zum Strukturbeweis für Verbindung 23 wurde diese Substanz synthetisiert. Die Acetylierung von 1-Methylpyrrol mit Acetanhydrid/Natriumacetat¹⁷⁾ ergab neben dem 2-Acetyl- auch in geringen Mengen das 3-Acetyl-Derivat. Der Vergleich der IR-Spektren zeigt, daß es sich bei Substanz 23 eindeutig um das 2-Acetyl-1-methyl-pyrrol handelt. Auch das 1,2-Dimethyl-5-formyl-pyrrol (26) wurde durch Vergleich der IR- und MS-Spektren mit denen eines synthetisierten Produktes (siehe S.13) identifiziert. Die Ausbeute an Verbindung

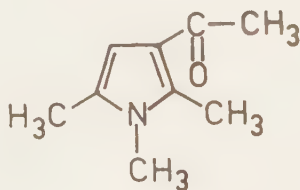
24 war so gering, daß nur ein Massenspektrum zur Interpretation vorlag. Der Zerfall ist sehr ähnlich dem von 26. Während aber das 1,2-Dimethyl-5-formyl-pyrrol, bedingt durch zwei Methylgruppen, noch eine deutliche Abspaltung von M^+-15 (m/e 108, 60%) zeigt, ist der M^+-15 Peak bei 24 sehr klein. Dies spricht für das Vorliegen nur einer Methylgruppe und einer Methylengruppe. Andererseits deutet der intensive M^+-1 Peak auf eine ringständige Aldehydgruppe hin. Verbindung 24 läßt sich daher nicht eindeutig zuordnen, da neben der angegebenen Struktur auch die eines Dimethyl-formyl-pyrrols nicht auszuschließen ist.

Die Massenspektren von 25 und 27 weisen nur geringfügige Intensitätsunterschiede auf. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß es sich dabei um zwei isomere Pyrrole handelt, die sich nur in den Stellungen ihrer Substituenten unterscheiden. Während Verbindung 27 durch Acetylierung von 1,2-Dimethylpyrrol (11) synthetisiert wurde und dadurch eindeutig zugeordnet werden konnte, läßt sich die Stellung der Substituenten bei Pyrrol 25 nicht genau festlegen. Das bei der Synthese von 27 als Nebenprodukt anfallende 1,2-Dimethyl-4-acetyl-pyrrol zeigt im Dünnschichtchromatogramm einen anderen R_f -Wert, so daß 25 und 27 wahrscheinlich nur durch die Stellung der Methylgruppe differieren.

Für Verbindung 29, die auch das Molekulargewicht 137 aufweist, ist eine Strukturzuordnung nicht ohne weiteres möglich. Das Massenspektrum mit dem intensiven M^+-1 Peak deutet auf ein Formyl-N-methyl-pyrrol hin mit zwei weiteren Methylgruppen am Ring (Schema 11).



Es sind zwei Zerfallswege erkennbar, wobei die Fragmentierung über das Acyliumion (29a) bevorzugt ist. Nach Abspaltung von CO zu m/e 108 (29c) erfolgt Ringaufweitung zum Pyridiniumion (29e). Der anschließende Verlust von CH₃CN tritt hauptsächlich dann ein, wenn anfangs mindestens eine Methylgruppe in α -Stellung am Pyrrolring vorhanden war. Um die Lage der Formyl- und anderen C-Methylgruppe zu bestimmen, wurde das NMR-Spektrum von 29 mit den NMR-Spektren von 4-Acetyl-1,2,5-trimethyl-pyrrol (44) (dargestellt durch Acetylierung von 1,2,5-Trimethylpyrrol) und von 1,2-Dimethyl-5-formylpyrrol (12) verglichen (Abb.5).



44

Die N-Methylgruppe von 44 absorbiert bei τ 6,60 (Abb.13) und die von 12 bei τ 6,17. Bei einer α -ständigen Carbonylgruppe erscheint folglich das N-Methyl-Signal bei tieferem Feld als bei einer β -ständigen Gruppe. In Verbindung 29 liegt das Singulett der N-Methylgruppe bei τ 6,16 (Abb.12). Der Formylgruppe ist demnach die α -Stellung zuzuordnen. Die Stellung der weiteren Methylgruppe ist durch den Vergleich der Ringprotonensignale von 12 und 29 leicht festzulegen. Die beiden Ringprotonen von 12 absorbieren bei τ 3,94 und τ 3,10. Das Signal des einzelnen Protons von 29 bei τ 3,30 ist dem in tieferem Feld zur Carbonylgruppe α -ständigen Proton von 12 vergleich-

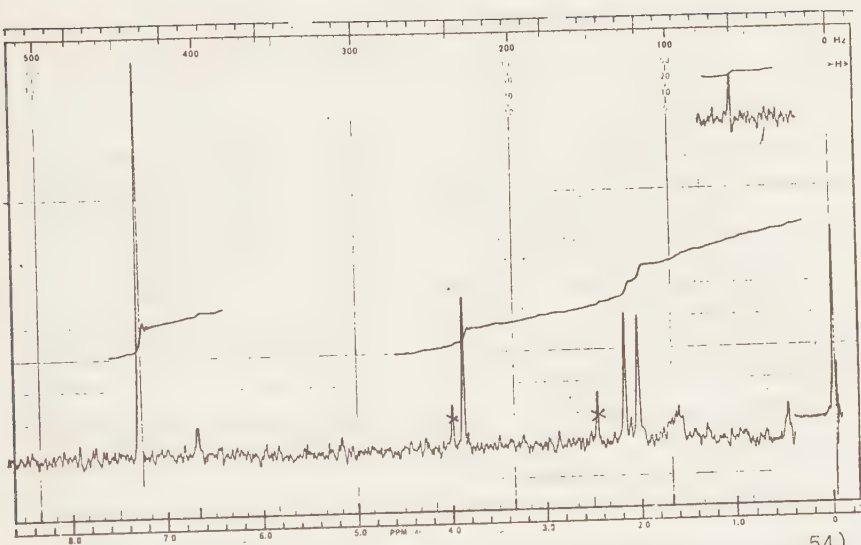


Abb.12: NMR-Spektrum von Verbindung 29 in Deuterochloroform⁵⁴⁾

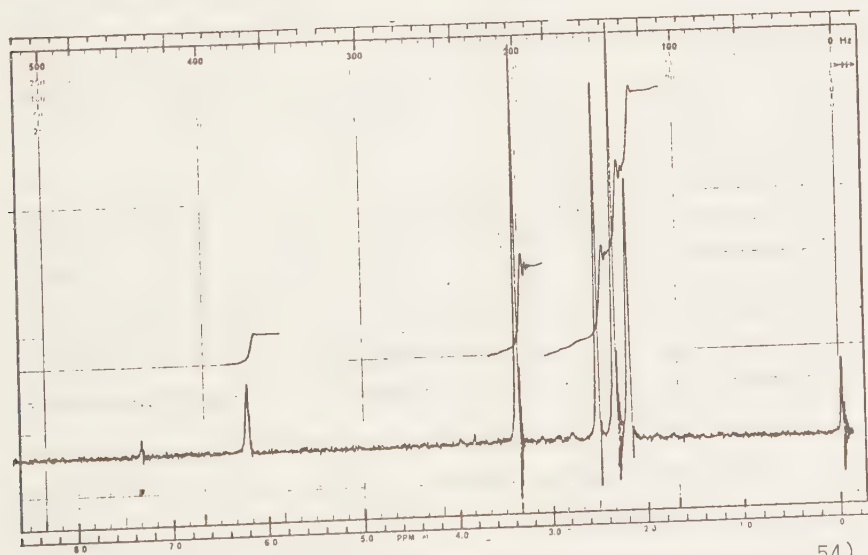


Abb.13: NMR-Spektrum von Verbindung 44 in Deuterochloroform⁵⁴⁾

bar. Damit kann für Verbindung 29 die Struktur des 5-Formyl-1,2,3-trimethyl-pyrrols angegeben werden.

Die Zuordnung der Substanzen 28 und 30, die gleiches Molekulargewicht aufweisen, war nicht eindeutig möglich. Die angegebenen Strukturen resultieren aus der Interpretation des massenspektrometrischen Zerfalls. In beiden Fällen tritt ein deutlicher M^+-43 Peak auf, der jeweils auf die Abspaltung einer Acetylgruppe deutet. Der weitere Abbau unterscheidet sich in soweit, als 30 einen deutlichen Peak bei m/e 80 zeigt, der für ein nicht weiter C-alkyliertes N-Methylpyrrol typisch ist. m/e 80 bildet sich, wie durch den metastabilen Peak bei 59,2 bewiesen ist, durch Eliminierung von CO aus m/e 108. Im Spektrum von Verbindung 28 fehlt m/e 80. Die Fragmente m/e 94 und m/e 108 sind aber wichtige Bruchstücke für C-alkylierte N-Methylpyrrole. Bei ringständiger Acetylgruppe wäre wegen der Möglichkeit zur Ausbildung des stabilen Acyliumions ein deutlicher M^+-15 Peak zu erwarten. Das Fehlen dieses Signals läßt den Schluß zu, daß die Acetylgruppe über eine Methylenkomponente an den Pyrrolring gebunden ist.

Die Verbindungen 32 und 36 fallen beim Splitten als gelbbraune Öle mit dem Molekulargewicht 165 an. Im Massenspektrum ist in beiden Fällen erst eine deutliche Acetyl- und dann eine CO-Abspaltung zu m/e 94 zu sehen. Auch der weitere Zerfall ist identisch, so daß es sich um zwei isomere Dimethyl-(1,2-dioxopropyl)-N-methyl-pyrrole handeln dürfte. Da das Fragment m/e 53 in beiden Fällen eine grössere Intensität aufweist als m/e 67 und damit die Abspaltung von CH_3CN gegenüber HCN bevorzugt ist, ist jeweils die C-Methylgruppe der α -Stellung am Pyrrol zuzuordnen. Die Strukturen der beiden

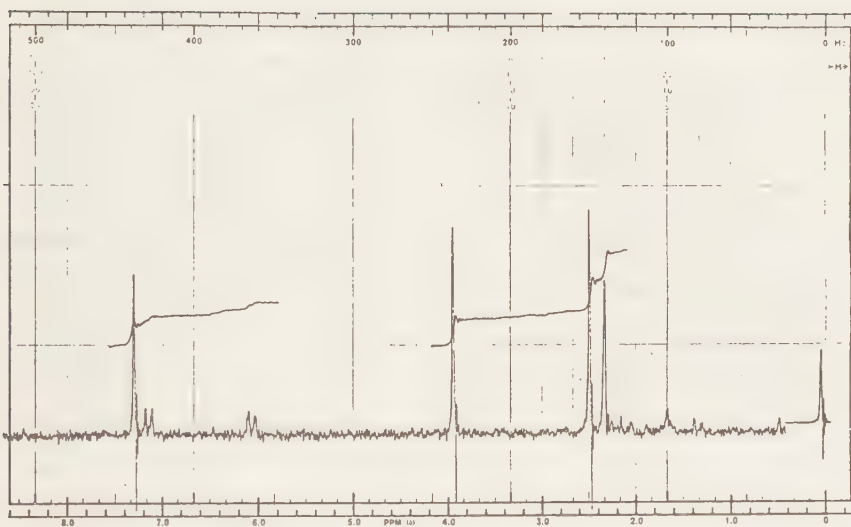


Abb.14: NMR-Spektrum von Verbindung 32 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

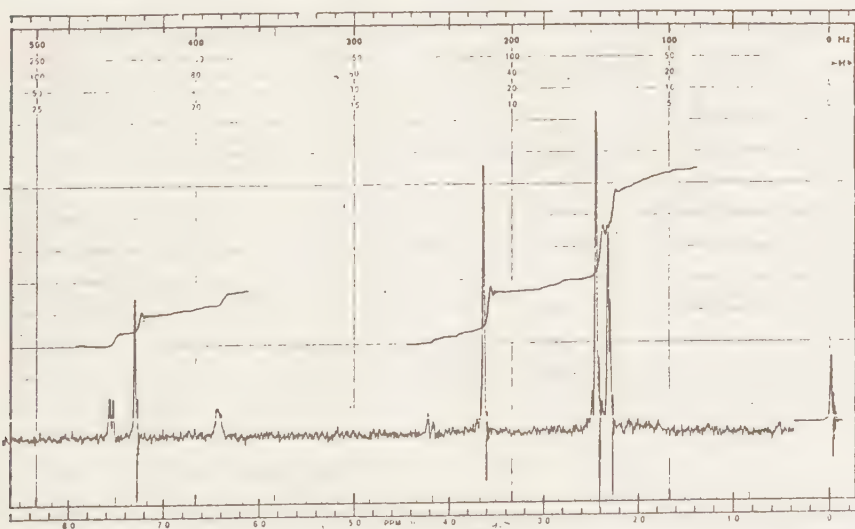
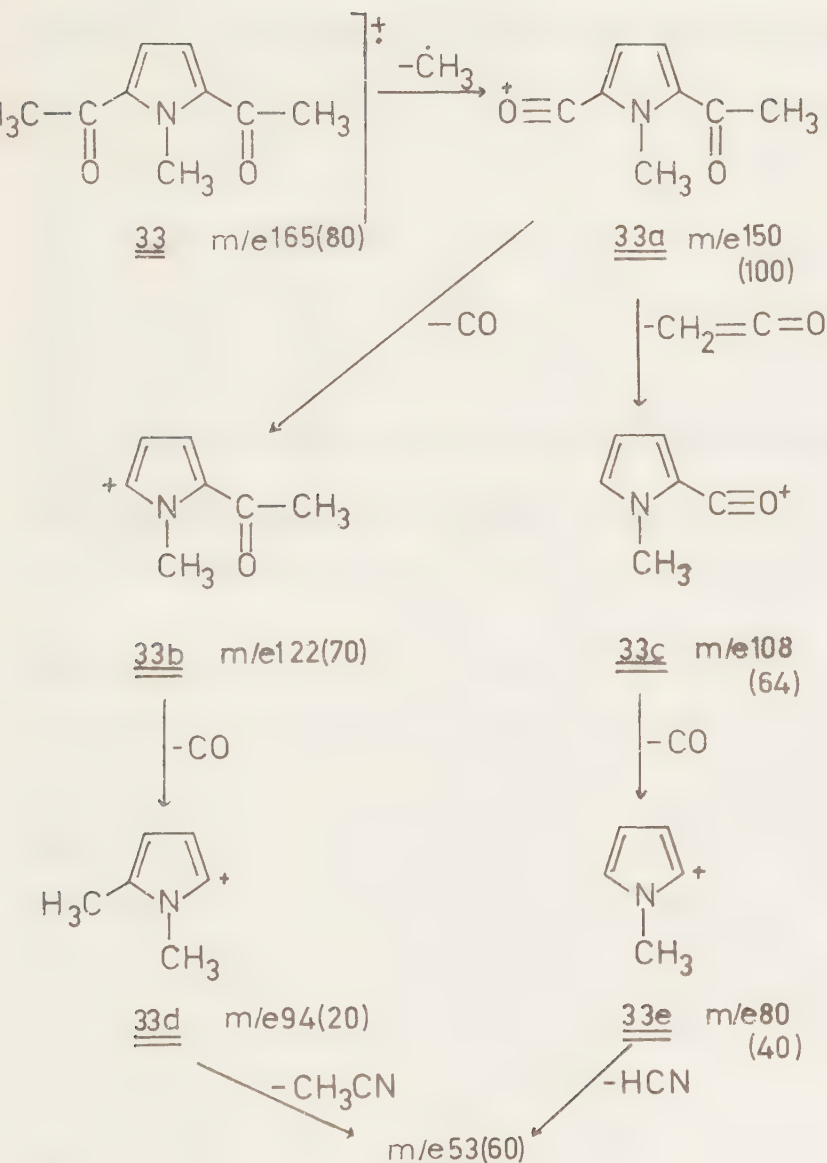


Abb.15: NMR-Spektrum von Verbindung 36 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Pyrrole wurden durch ihre unterschiedlichen NMR-Spektren gesichert (Abb. 14 und 15). Die Lagen der Signale der C-Methyl- und 1,2-Dioxopropyl-Gruppen unterscheiden sich kaum (s. Tabelle III). Die Singulets der N-Methylgruppen absorbieren aber bei verschiedenen τ -Werten. Während die N-Methylgruppe von 32 bei $\tau 6,07$ auftritt, entfällt bei 36 die abschirmende Wirkung einer α -ständigen Acylgruppe, so daß hier das Signal der N-Methylgruppe nach höherem Feld ($\tau 6,40$) verschoben ist. Verschieden ist auch die Lage der Ringprotonen, die in beiden Spektren als zwei Dubletts auftreten. Die geringe Entfernung vom Pyrrolstickstoff und die elektronenentziehende Wirkung der Ketogruppe bewirken bei Verbindung 36 das Auftreten des einen Protonensignals in sehr tiefem Feld ($\tau 2,47$). Bei Substanz 32 absorbieren die Ringprotonen bei $\tau 3,93$ und $\tau 2,87$ und sind damit nur geringfügig gegenüber den Signalen des synthetisierten 5-Acetyl-1,2-dimethyl-pyrrols (27) ($\tau 4,07$, $\tau 3,10$) verschoben. 32 und 27 unterscheiden sich demnach nur durch eine in die Seitenkette eingebaute CO-Gruppe.

Verbindung 33 ergab beim Splitten farblose Kristalle. Das Massenspektrum deutet auf ein Diacetyl-N-methyl-pyrrol hin (Schema 12). Der primären Abspaltung eines CH_3 -Radikals folgt einmal die Eliminierung von $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ zum resonanzstabilisierten Acyliumion 33c, zum anderen der Verlust von CO zum Monoacetylpyrrolkation 33b. Durch Umlagerung und weitere CO-Abspaltung erhält man m/e 94 (33d). Bei dem Bruchstück m/e 80 (33e) handelt es sich um das Fragment für nicht C-alkylierte N-Methylpyrrole. Die Stellungen der Acetylgruppen lassen sich eindeutig aus dem NMR-Spektrum ansehen (Abb. 16).



Scheme 12

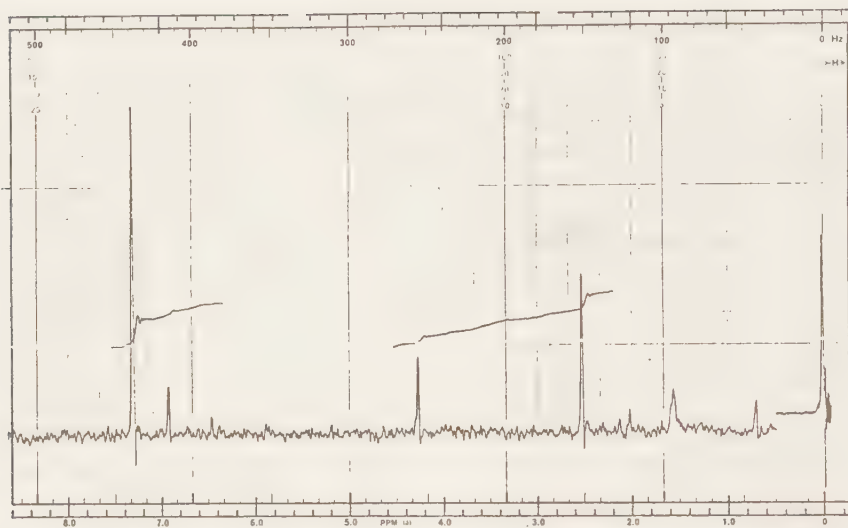


Abb.16: NMR-Spektrum von Verbindung 33 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Die starke Entschirmung der N-Methylgruppe (τ 5,73) kann nur durch zwei benachbarte Ketogruppen bewirkt werden. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation erscheinen wegen der Symmetrie des Moleküls die beiden Ringprotonen als ein Signal bei τ 3,10. Beim Versuch, diese Verbindung nach einem von Ciamician und Silber beschriebenen Verfahren zu synthetisieren¹⁸⁾, erhielt ich nicht das 2,5-Diacetyl-1-methyl-pyrrol, sondern, wie aus dem NMR-Spektrum folgt, das 2,4-Diacetyl-1-methyl-pyrrol (Daten im experimentellen Teil).

Verbindung 37 verhält sich im Massenspektrum sehr ähnlich dem Pyrrol 33. Nach der Abspaltung von zwei Acetylgruppen bleibt das Grundgerüst eines C-methylsubstituierten N-Methylpyrrols (m/e 94). Für die beiden Acetylgruppen findet man im NMR-Spektrum (Abb.17) je ein Singulett bei τ 7,67 und τ 7,63. Außerdem weist das Spektrum zwei Methylgruppen auf, die bei τ 7,77 und τ 5,90 erscheinen. Die

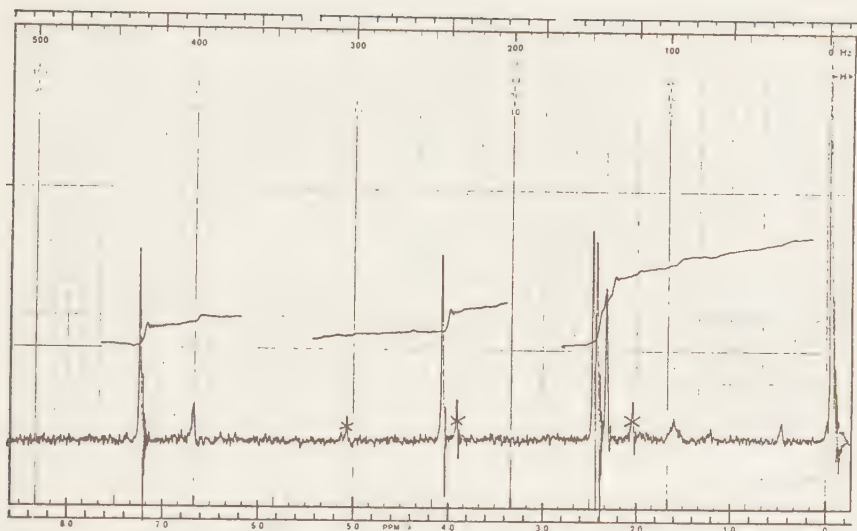
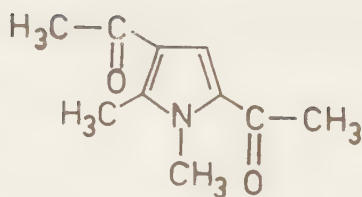


Abb.17: NMR-Spektrum von Verbindung 37 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

N-Methylgruppe absorbiert bei τ 5,90 und für das Signal bei τ 7,77 ist eine C-Methylgruppe anzunehmen. Ein Ringproton wird durch ein Signal bei τ 3,30 angezeigt. Die Verschiebung der N-Methylgruppe deutet auf Carbonylfunktionen in 2- und 5-Stellung am Pyrrolring hin. Bei Verbindung 33 findet aber eine noch stärkere Entschirmung der N-Methylprotonen statt (τ 5,73), so daß bei 37 die Acetylgruppen auch die 2- und 4-Stellung einnehmen könnten. Um diese Frage zu klären, synthetisierte ich das 3,5-Diacetyl-1,2-dimethyl-pyrrol (45) durch Acetylierung von 1,2-Dimethylpyrrol (11) mit Acetanhydrid im Bombenrohr¹⁸⁾. Im NMR-Spektrum von 45 (Abb.18) erscheinen die vier Methylgruppen bei τ 7,55 ($2 \times \text{CH}_3$), τ 7,43 und τ 6,09. Die N-Methylgruppe bei τ 6,09 hat dieselbe Lage wie bei Verbindung 32, womit gezeigt ist, daß sich eine zweite, β -ständige Carbonylfunk-



45

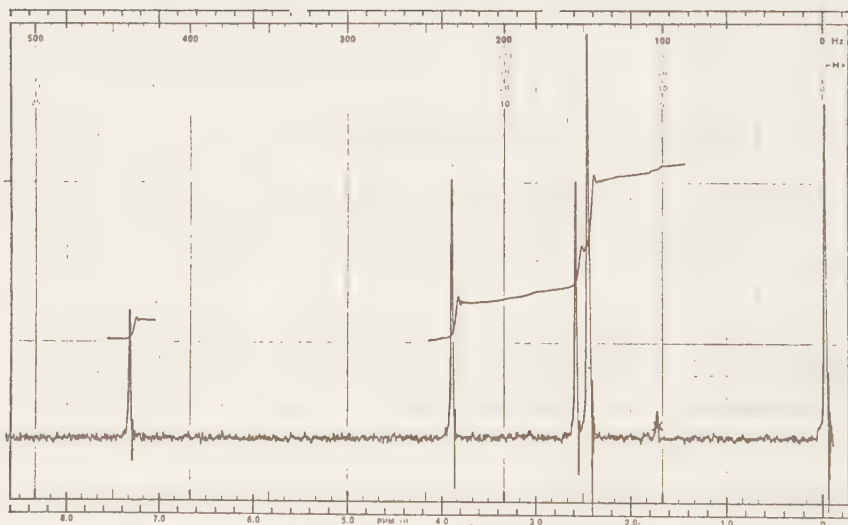


Abb.18: NMR-Spektrum von Verbindung 45 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

tion nicht wesentlich auf die Verschiebung des N-Methyl-Signals auswirkt. Das Ringproton absorbiert wegen der beiden benachbarten Acetylgruppen bei sehr tiefem Feld (τ 2,70). Der Vergleich der NMR-Spektren bestätigt für 37 die angegebene Struktur des 2,5-Diacetyl-1,3-dimethyl-pyrrols.

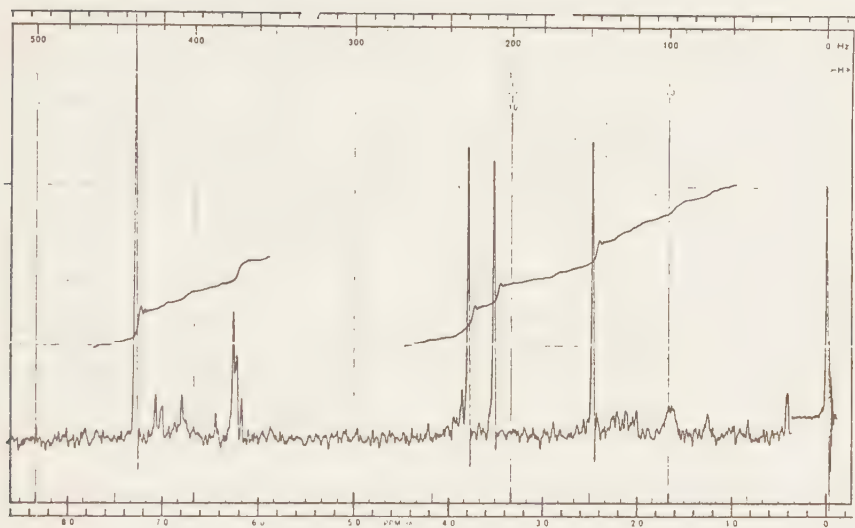


Abb.19: NMR-Spektrum von Verbindung 41 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Verbindung 42 ist -wie aus NMR- und MS-Spektren folgt (s. Tabelle III)- ähnlich aufgebaut wie 36. Während aber 36 zwei Ringprotonen bei τ 3,60 und τ 2,47 zeigt, erscheint bei 42 nur ein einzelnes Protonensignal bei τ 3,70. An Stelle des bei 36 α -ständigen Protons (τ 2,47) besitzt 42 eine weitere Methylgruppe, die bei τ 7,44 erscheint und der somit die α -Stellung zuzuordnen ist.

Die Massenspektren von 41 und 43 deuten mit einer Abspaltung von $M^+ - 80$ zu m/e 122 bzw. m/e 136 auf die Kondensation zweier N-Methylpyrrole hin. Fragmentierungen $M^+ - 15 - 28$ sind zudem charakteristisch für Acetylgruppen. Das NMR-Spektrum von 41 (Abb.19) vermittelt wichtige Strukturhinweise. Durch Vergleich mit den Spektren von 32 und 36 lassen sich die Signale leicht zuordnen. Die Acetylgruppe absorbiert bei τ 7,53 und steht in α -Stellung an einem N-Methylpyrrol,

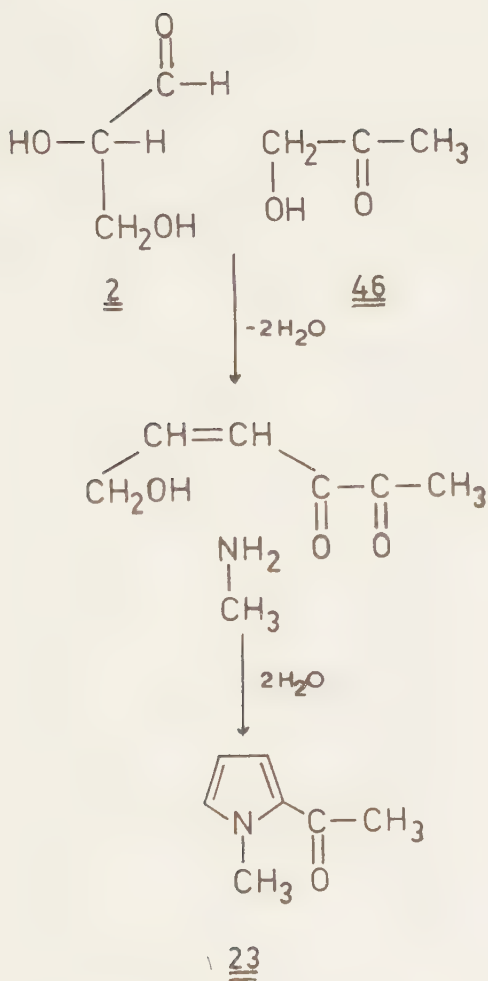
dessen N-Methyl-Signal bei $\tau 6,20$ als Singulett und dessen Ringprotonen im Bereich von $\tau 2,9-3,1$ als Multiplett erscheinen. Die N-Methylgruppe des ankondensierten Pyrrols zeigt ein Singulett bei $\tau 6,50$ und die Ringprotonen bilden ein Multiplett bei $\tau 3,8$. Die Verknüpfungspunkte der beiden Pyrrolringe sind wegen der schlechten Qualität des NMR-Spektrums nicht zu bestimmen.

Die in der Tabelle III enthaltenen Pyrrole bilden sich in wesentlich geringerer Menge als die vorher beschriebenen Verbindungen. Die möglichen Reaktionswege, die zur Bildung dieser substituierten Heterocyklen aus Dihydroxyaceton führen können, versuche ich an Hand der Hauptprodukte aufzuzeigen.

Das 2-Acetyl-1-methyl-pyrrol (23) könnte sich aus Glycerinaldehyd (2) und Hydroxyaceton (46) unter Einbau von Methylamin bilden (Schema 13). Bei der thermischen Behandlung von Zuckern in annähernd neutralem Milieu wurde Hydroxyaceton schon in vielen Fällen gefunden^{19,20}). Sattler und Zerban²¹) beschrieben die Bildung karamelartiger Substanzen, die beim Erhitzen einer Lösung von Hydroxyaceton mit Glycin und Asparagin entstehen. Hydroxyaceton kann somit auch als Reduktionsprodukt des Dihydroxyacetons in der Reaktionsmischung erwartet werden.

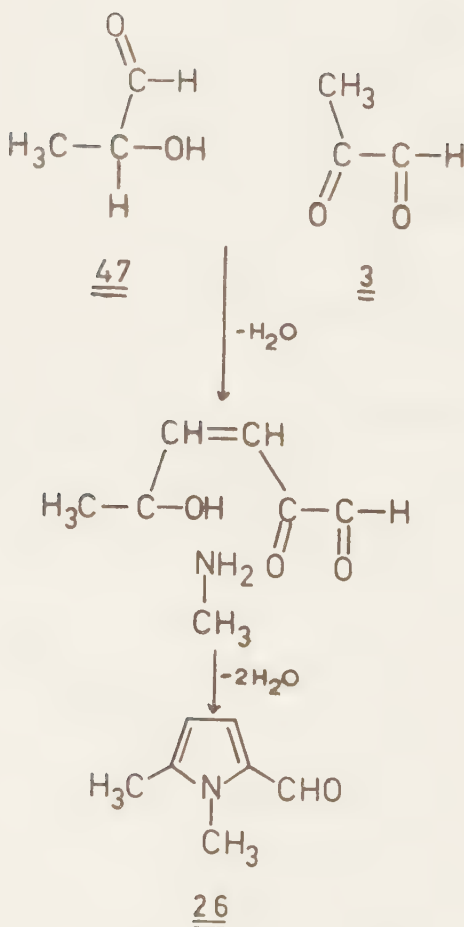
Durch Aldolreaktion von Milchsäurealdehyd (47), einem Tautomeren des Hydroxyacetons, mit Methylglyoxal (3) und Einbau der Aminkomponente kann das 1,2-Dimethyl-5-formyl-pyrrol (26) entstehen (Schema 14).

Die Bildung der Verbindungen 23 und 26 aus Dihydroxyaceton zeigt, daß Redoxreaktionen eintreten müssen. Bei dem von mir formulierten Reaktionsmechanismen findet die Reduktion bereits an einem



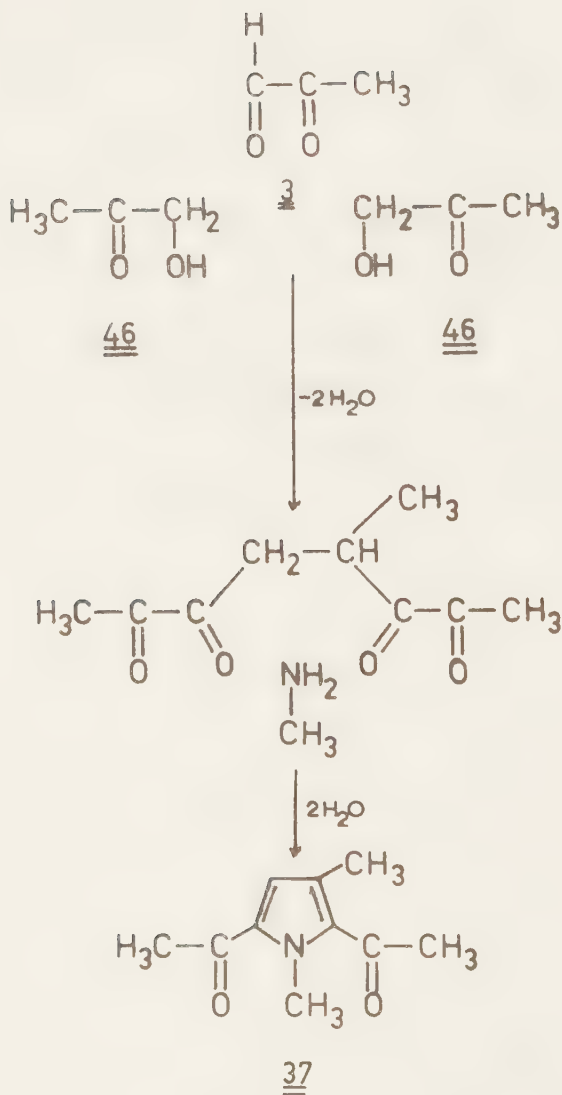
Schema 13

C3-Körper statt. Ebenso könnte die Reduktion aber auch an einem C6-Körper eintreten.



Schema 14

Verbindung 32 könnte wie 26 aus Milchsäurealdehyd, Methylglyoxal und Methylamin unter Weiterreaktion mit einem Molekül Glycolaldehyd (20) entstehen, analog der in Schema 9 aufgezeigten Bildung



Schema 16

des 1,2-Dimethyl-5-(1,2-dioxopropyl)-3-hydroxy-pyrrols (16).

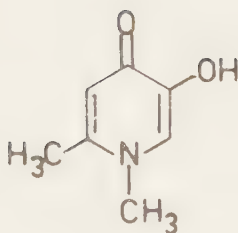
Durch die Kombination von Methylglyoxal (3), Hydroxyaceton (46) und Glycolaldehyd (20) mit Methylamin ist die Struktur von 36 erklärbar (Schema 15).

Die Aldolreaktionen von zwei Molekülen Hydroxyaceton (46) mit einem Molekül Methylglyoxal (3) könnten unter Einbau von Methylamin zu Verbindung 37 führen (Schema 16).

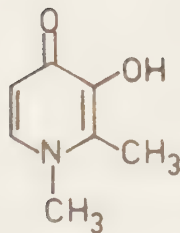
Nach den angegebenen Mechanismen wären für die Bildung der einzelnen Heterocyclen nur wenige Ausgangsprodukte nötig. Die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten liessen aber die Vielzahl der entstandenen Substanzen erklären.

Analyse der Zone G

Die Auftragzone G der Platte lieferte nach dem Eluieren vom Kieselgel farblose Kristalle, die im Hochvakuum bei 150-190°C sublimierbar waren. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung ergab, daß es sich um ein Gemisch von mindestens drei Substanzen handelte. Ich unterwarf dieses Gemisch einer dickschichtchromatographischen Trennung im Laufmittel n-Propanol/Ammoniak. Beim Besprühen der Platte mit FeCl_3 zeigten sich drei tiefviolett gefärbte Zonen mit den R_f -Werten von 0,7, 0,2-0,4 und 0,1. Nur aus der Zone mit dem R_f -Wert 0,7 konnte eine reine kristalline Verbindung isoliert werden. Die Struktur ergibt sich aus der Elementaranalyse und den Spektren als 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-4(1H)-pyridon (48). Der Molekülpeak des Massenspektrums zeigt das Molekulargewicht 139 an und in Verbindung mit der Elementaranalyse ergibt sich damit die

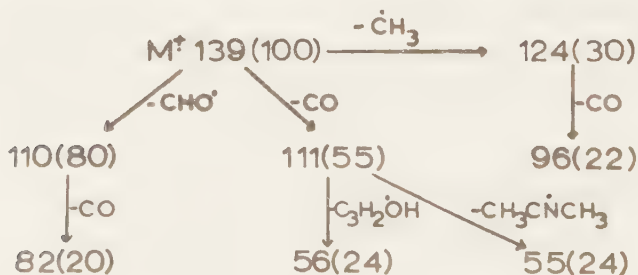


48



49

Summenformel von $C_7H_9NO_2$. Der massenspektrometrische Zerfall erfolgt im unteren Bereich analog dem Abbau von 1-Methyl-pyridon²²⁾ und deutet somit auf das Vorliegen einer Pyridonstruktur hin (Schema 17).



Schema 17

Das IR-Spektrum zeigt starke Banden bei 1645, 1565, 1515, 1250 und 1140 cm^{-1} . Ähnliche Lagen der Absorptionsbanden findet man bei anderen Verbindungen dieses Strukturtyps²³⁾. Die Bande bei 1645 cm^{-1} ist der Carbonylgruppe zuzuordnen; ihr Auftreten bei so niedriger Frequenz ist durch den polaren Charakter der Carbo-

nylgruppe bedingt. Das IR- und das MS-Spektrum zeigen sehr große Ähnlichkeiten mit den Spektren des von Th. Severin und A. Loidl²⁴⁾ bei der Umsetzung von Maltose und Laktose mit Methylammoniumacetat gefundenen 1,2-Dimethyl-3-hydroxy-pyridons-(4) (49).

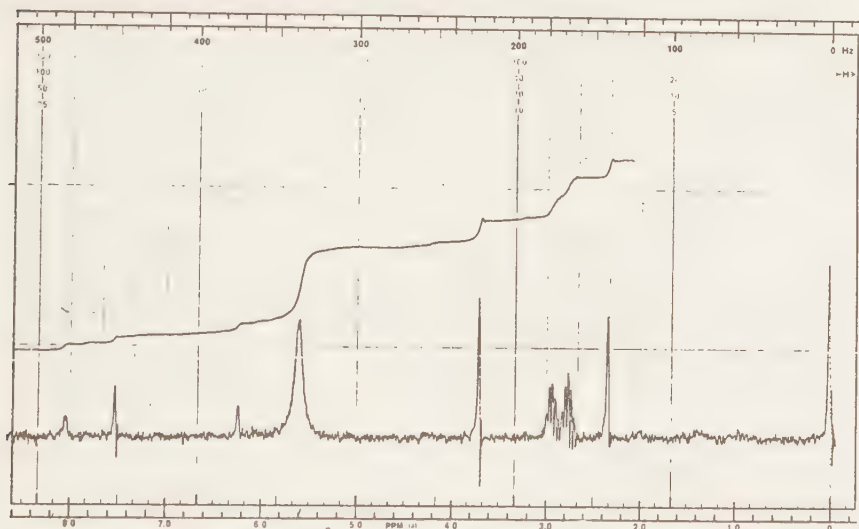
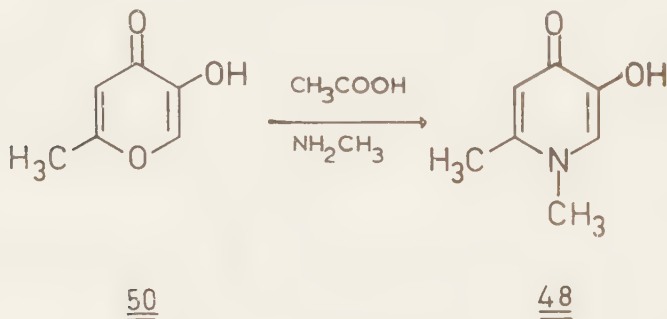


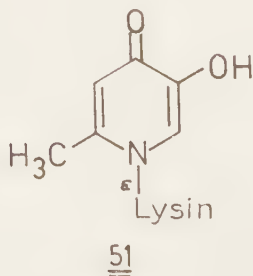
Abb.20: NMR-Spektrum von Verbindung 48 in deuteriertem Dimethylformamid⁵⁴⁾

Im NMR-Spektrum von 48 (Abb.20) absorbiert die C-Methylgruppe bei τ 7,67 und die N-Methylgruppe bei τ 6,30. Die beiden Ringprotonen bilden je ein Singulett bei τ 3,77 und τ 2,50. Im Spektrum von Verbindung 49 erscheinen die Methylgruppen bei τ 7,57 und τ 6,24 und die Signale der Ringprotonen spalten sich gegenseitig zu je einem Dublett bei τ 3,61 und τ 2,40 auf ($J=7\text{Hz}$). Dieser Vergleich läßt den Schluß zu, daß sich bei 48 die Methylgruppe in para-Stellung zur OH-Gruppe befindet. In dieser Stellung ist bei gleicher Verschie-

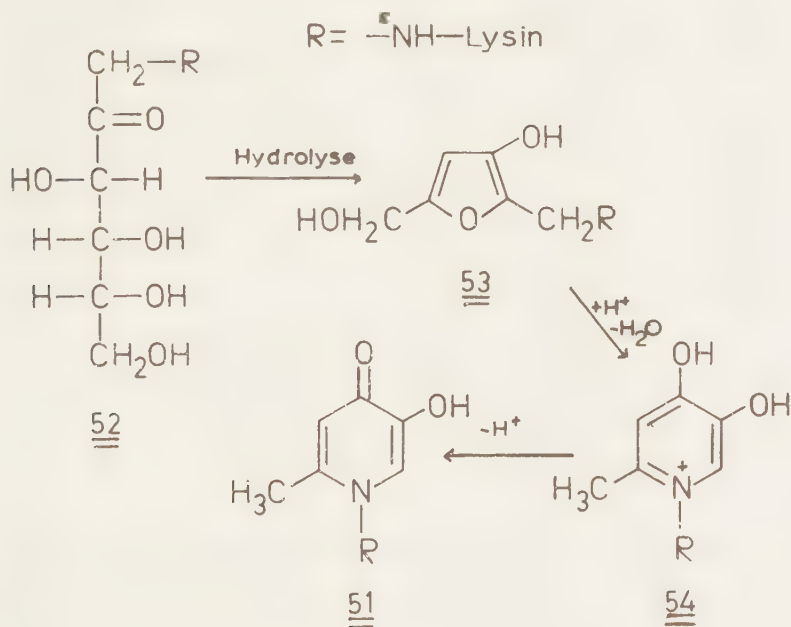
bung wie bei 49 keine Aufspaltung der Ringprotonen zu erwarten. Den endgültigen Strukturbeweis erbrachte eine Synthese: Koijsäure wurde mit Thionylchlorid umgesetzt²⁵⁾ und dann mit Raney-Nickel/H₂ zu Alomaltol (50) hydriert²⁶⁾. Die anschließende Umsetzung mit Methylammoniumacetat ergab in schlechter Ausbeute das 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-4(1H)-pyridon (48). Der Spektrenvergleich bestätigte die angenommene Übereinstimmung mit dem isolierten Produkt.



Eine analoge Verbindung, das ϵ -N-(1,4-Dihydro-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-1-pyridyl)-L-lysin (Pyridosin) (51) konnte nach Einwirkung starker Säure auf hitzebehandelte Lebensmittel isoliert werden^{27,28)}.



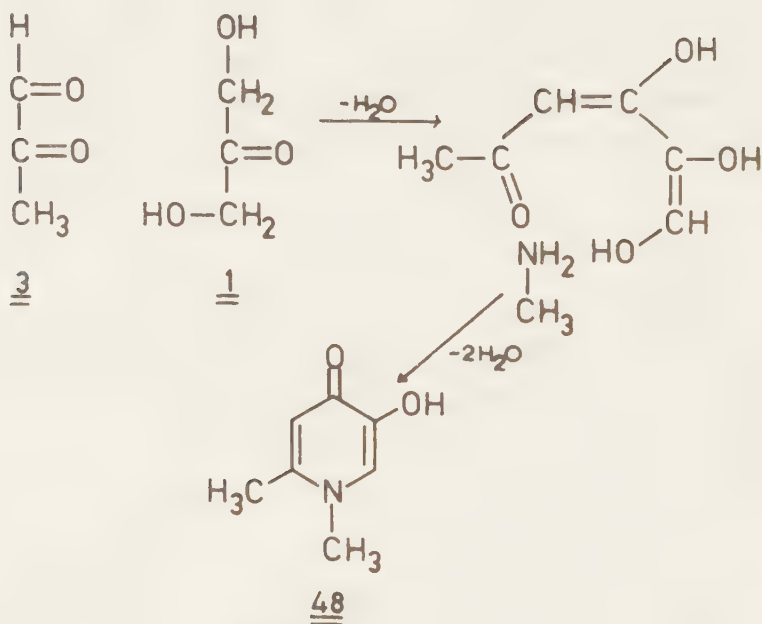
Nach J.Brügemann und H.Erbersdobler²⁷⁾ liegt 51 in Lebensmitteln nicht ursprünglich vor, sondern wird erst nach Zusatz starker Säuren aus Anfangsstufen der Maillard-Reaktion gebildet. Aus ϵ -Fruktose-lysin (52) erfolgt unter Hydrolysebedingungen zunächst Ringschluß zu einem Hydroxyfuranderivat (53), das sich im sauren Milieu unter Eliminierung von Wasser über das Pyridinderivat 54 in das Pyridosin umlagern kann²⁹⁾ (Schema 18).



Schema 18

Die Bildung von 48 aus Dihydroxyaceton und Methylamin wäre auf einem viel einfacheren Weg möglich. Die Aldolreaktion von Methylglyoxal (3) mit Dihydroxyaceton (1) führt unter Einbau der Amin=

komponente und Abspaltung von drei Mol Wasser direkt zum Pyridon 48 (Schema 19).



Schema 19

Ob auch die Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Lysin in neutraler Lösung zu Pyridoxin führt, muß noch untersucht werden. Die Isolierung von 48 als Umsetzungsprodukt von Dihydroxyaceton und Methylammoniumacetat in neutraler Lösung deutet jedoch darauf hin, daß sich derartige Pyridonderivate direkt bei der Hitzebehandlung von Lebensmitteln bilden könnten.

Analyse der Zonen E und F

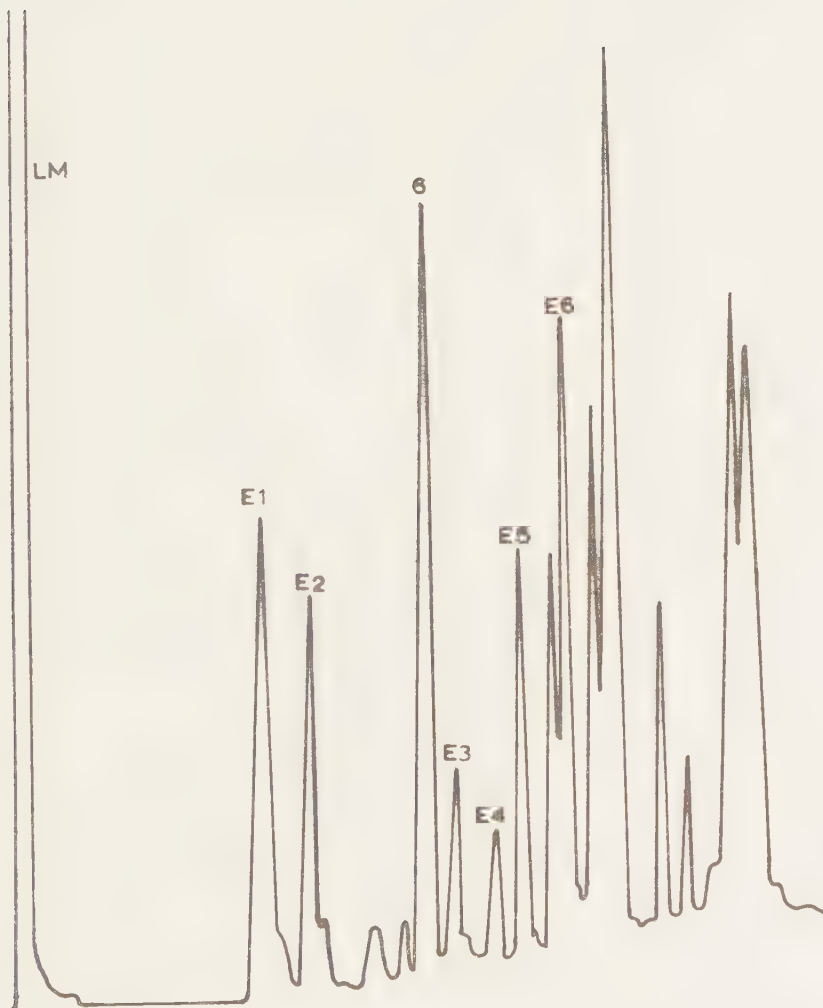


Abb.21: Gaschromatogramm von Zone E

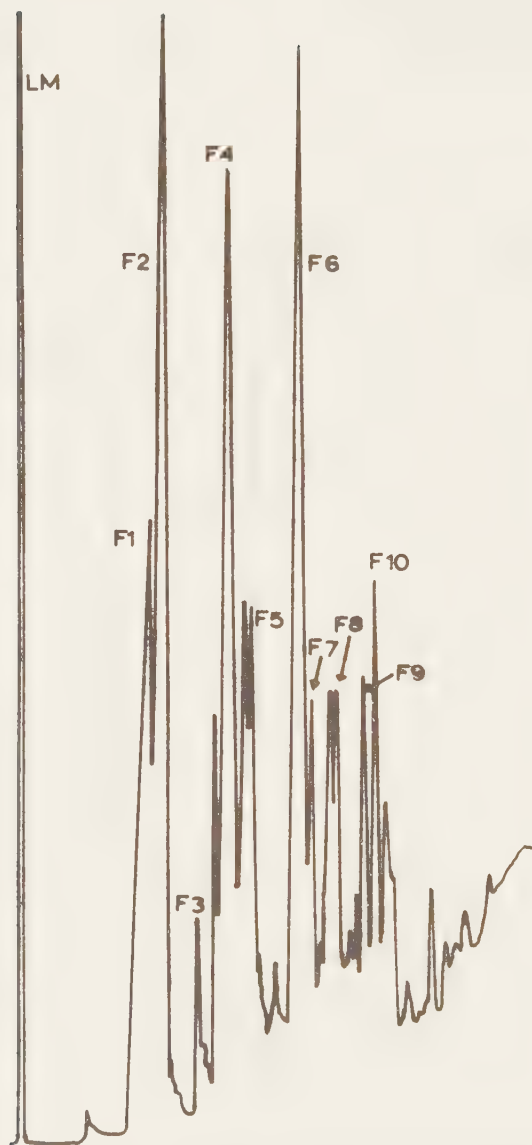
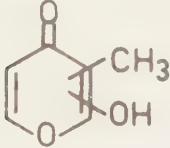
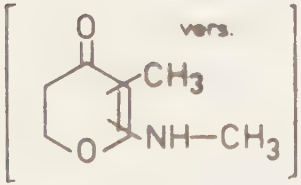
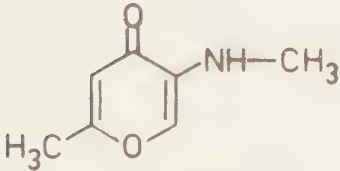
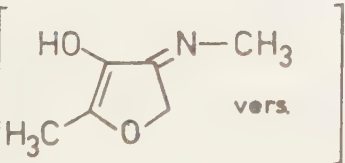


Abb.22: Gaschromatogramm von Zone F

Auf der präparativen Platte sind unter UV-Licht zwischen den Zonen D und G keine weiteren deutlichen Zonen sichtbar. Die Einteilung dieser Fläche in die Zonen E und F erfolgte daher willkürlich. Sowohl Zone E (Abb.21, Tabelle IV) als auch Zone F (Abb.22, Tabelle V) untersuchte ich gaschromatographisch. Im GC-MS-System wurde von jeder abgetrennten Substanz sofort das Massenspektrum gemessen. In den Tabellen IV und V sind die identifizierten Peaks katalogisiert.

Tabelle IV

E1		126(100), 98(20), 69(50), 58(60), 43(40), 39(30)
E2		141(20), 126(40), 113(100), 85(30), 58(80), 57(40), 56(40), 42(70)
6		139(100), 138(40), 110(70), 95(80)
E3		127(100), 110(20), 99(10), 82(20), 58(90), 43(30), 42(40)

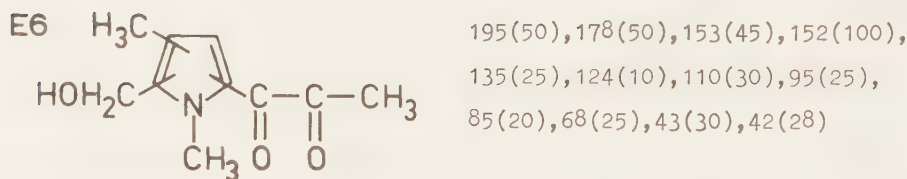
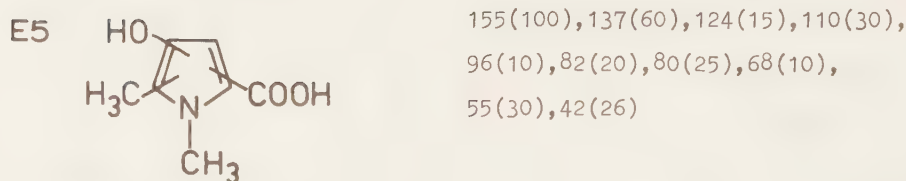
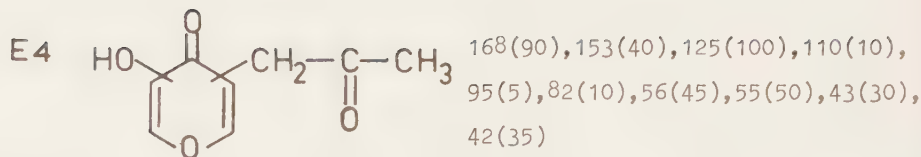
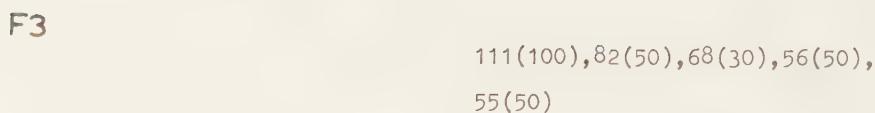
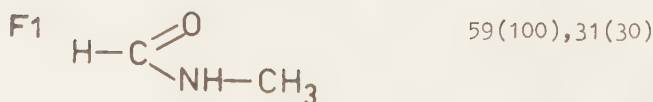
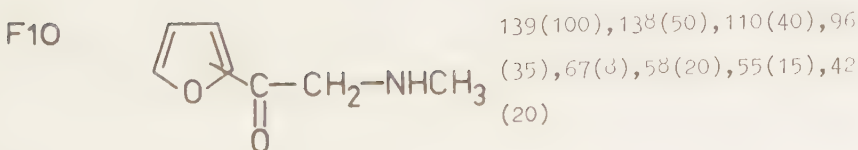
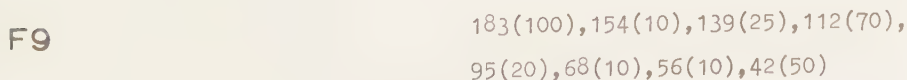
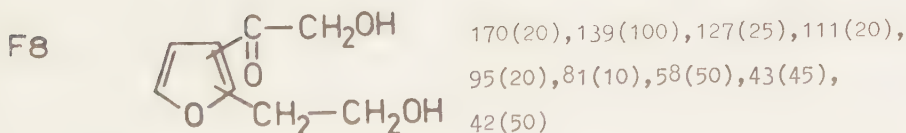
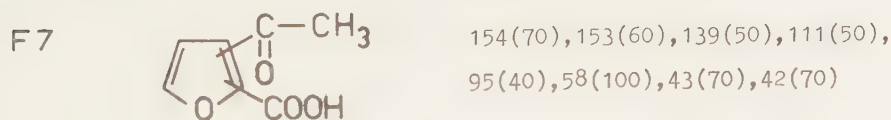
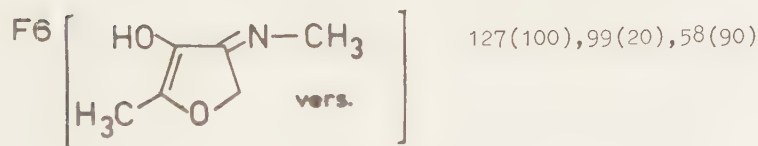
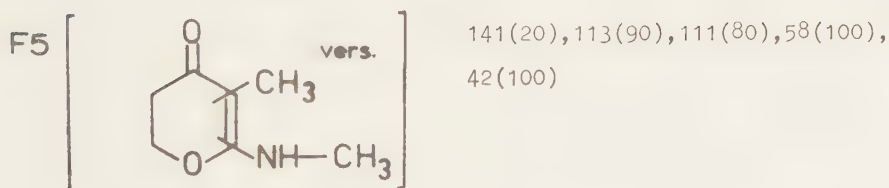
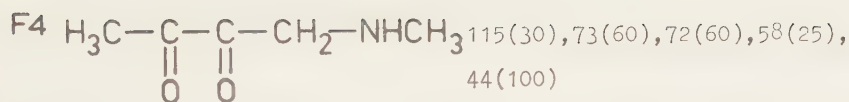


Tabelle V





Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion schwerflüchtiger Anteile des Methylenchloridextraktes

Im Grundexperiment erfaßte ich nur die im Hochvakuum flüchtigen Anteile des Methylenchloridextraktes. Die Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Methyllumoniumacetat liefert aber auch viele Produkte, die zwar mit Methylenchlorid extrahierbar, aber im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbar und im Laufmittel Benzol/Äthylacetat nicht chromatographierbar sind. Bei der Umsetzung von Pentosen, Hexosen und Disacchariden mit Methyllumoniumacetat besteht sogar die Hauptmenge des Methylenchloridextraktes aus schwerflüchtigen Verbindungen^{30,31}). Durch Methylierung und anschließende GC-MS-Analyse konnten zwar einige Verbindungen identifiziert werden³⁰), aber über die Struktur der meisten schwerflüchtigen Verbindungen ist noch sehr wenig bekannt³²).

Ich versuchte durch Reduktion sämtlicher Sauerstofffunktionen zu Kohlenwasserstoffen Einblicke in die Grundgerüste dieser Verbindungen zu erhalten. Bei den bisher beschriebenen Versuchen erwies sich als nachteilig, daß Essigsäure mit Methylenchlorid in größeren Mengen extrahierbar ist. Da sie bei der Aufarbeitung des Bräunungsansatzes störend wirkt, setzte ich Xylose mit Methylamin und Weinsäure im Molverhältnis 1:0,5:0,25 um. Nach Kochen und Extraktion der wässrigen Lösung mit Methylenchlorid wurde der Extrakt auf eine kurze Kieselgelsäule aufgebracht. Die mit Benzol/Essigester nicht abtrennbaren Anteile eluierte ich mit heißem Methanol. Der Rückstand wurde im Hochvakuum einer LiAlH_4 -Reduktion unterworfen¹²). Das in Methanol/ CO_2 aufgefangene Destillat trennte ich gaschromatographisch auf (Abb.23).

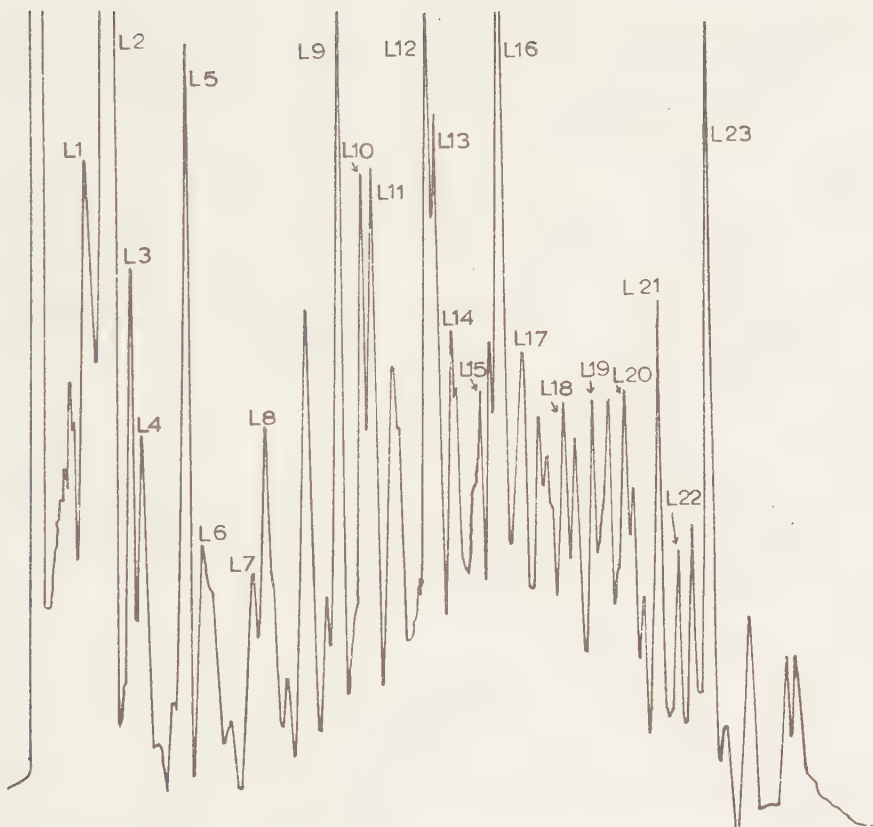
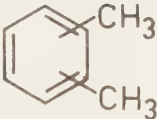
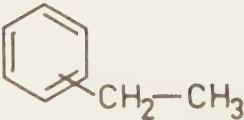
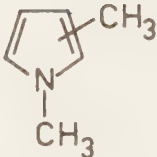
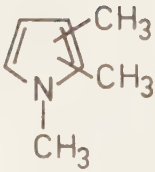
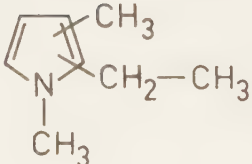
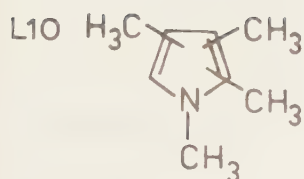


Abb.23: Gaschromatogramm des Methylenchloridextraktes nach der LiAlH_4 -Reduktion

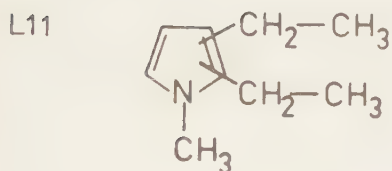
Mit der GC-MS-Technik wurden die Massenspektren vieler Verbindungen erhalten (Tabelle VI). Wie aus Tabelle VI ersichtlich ist, konnte eine große Zahl verschieden substituierter Benzole und Pyrrole identifiziert werden.

Tabelle VI

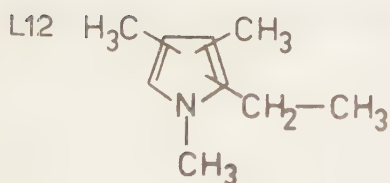
L1		106(100), 105(40), 91(100), 77(30), 51(20), 39(30)
L2		128(70), 113(30), 91(50), 71(60), 70(70), 58(90), 57(100), 43(100), 42(95)
L3		106(40), 105(27), 91(100), 77(15), 58(60), 57(60), 51(30)
L4		nicht rein
L5		95(90), 94(100), 67(10), 53(25), 42(40)
L6		127(80), 112(70), 98(100), 84(70), 70(70), 56(90), 42(100)
L7		109(70), 108(100), 94(40), 67(30), 53(15)
L8		nicht rein
L9		123(60), 108(100), 94(25), 67(15), 53(15)



123(60), 122(55), 108(100), 96(20),
82(15), 67(15)



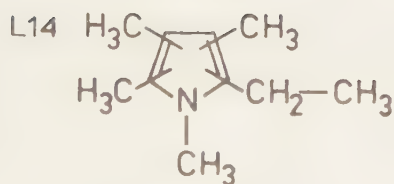
137(30), 122(100), 108(50), 96(20),
67(10)



137(60), 136(40), 122(100), 108
(45), 107(45), 94(40), 91(20), 79
(15), 77(20), 67(5)

L13

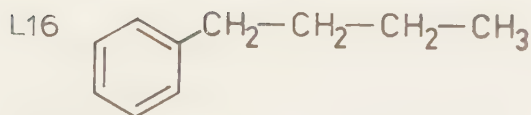
nicht rein



151(50), 150(25), 136(100), 122
(40), 108(30), 94(60)

L15

nicht rein

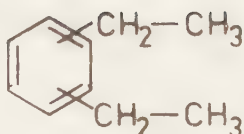


134(100), 119(15), 91(50),
65(10), 51(10)

L17

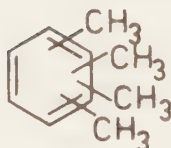
nicht rein

L18



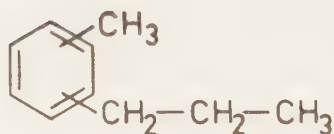
134(100), 119(60), 91(50), 65(10)

L19



134(100), 91(20), 85(20), 77(25)

L20



134(60), 105(20), 91(100)

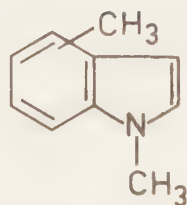
L21

220(20), 205(100), 161(30), 146(40),
132(45), 91(100), 77(40), 57(80)

L22

nicht rein

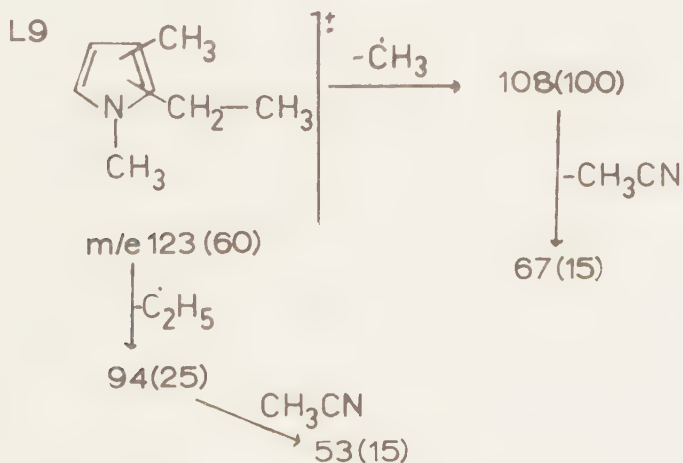
L23



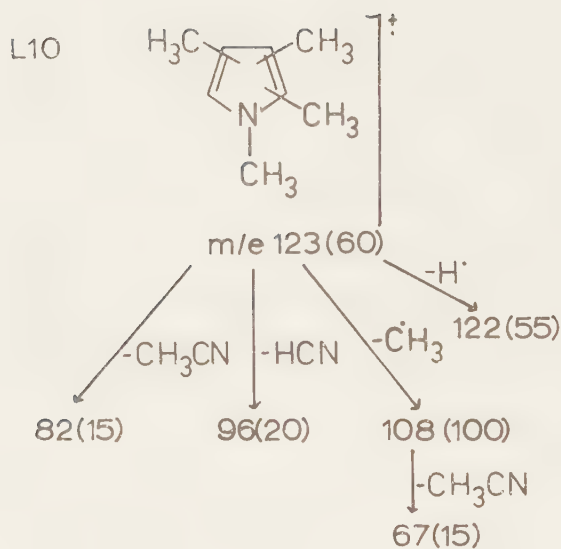
145(95), 144(100), 130(10), 115(15),
91(20), 77(20), 57(10), 55(10),
51(10)

Die Zuordnung der Substituenten lässt sich an Hand von zwei Beispielen erklären. Die Massenspektren der beiden Pyrrole L9 und L10 zeigen jeweils den Molekülpeak M^+123 . Wie aus Schema 20 und Schema 21 zu sehen ist, tritt aber ein unterschiedlicher Zerfall

in den Massenspektren auf. Während das Spektrum von L10 neben der Hauptabsplattung von M^+-15 auch einen deutlichen M^+-1 Peak aufweist, ist im Spektrum von L9 neben einer Äthylabsplattung zu m/e 94 ebenfalls der Hauptpeak M^+-15 . Sowohl nach der Methyl- als auch der Äthylabsplattung erfolgt bei L9 die Eliminierung von CH_3CN . Im Spektrum von L10 wird von m/e 108 auch CH_3CN abgespalten. Allerdings ist auch direkt aus dem Molekülkation die Fragmentierung M^+-41 und M^+-27 zu beobachten. Bei Beachtung dieser massenspektrometrischen Zerfallsschemen lassen sich die angegebenen Strukturen erklären. Wesentlich schwieriger sind die Substituenten der Verbindungen L11, L12 und L14 zuzuordnen. Die dafür angegebenen Strukturen sind daher auch nicht mit Sicherheit zu belegen.



Schema 20

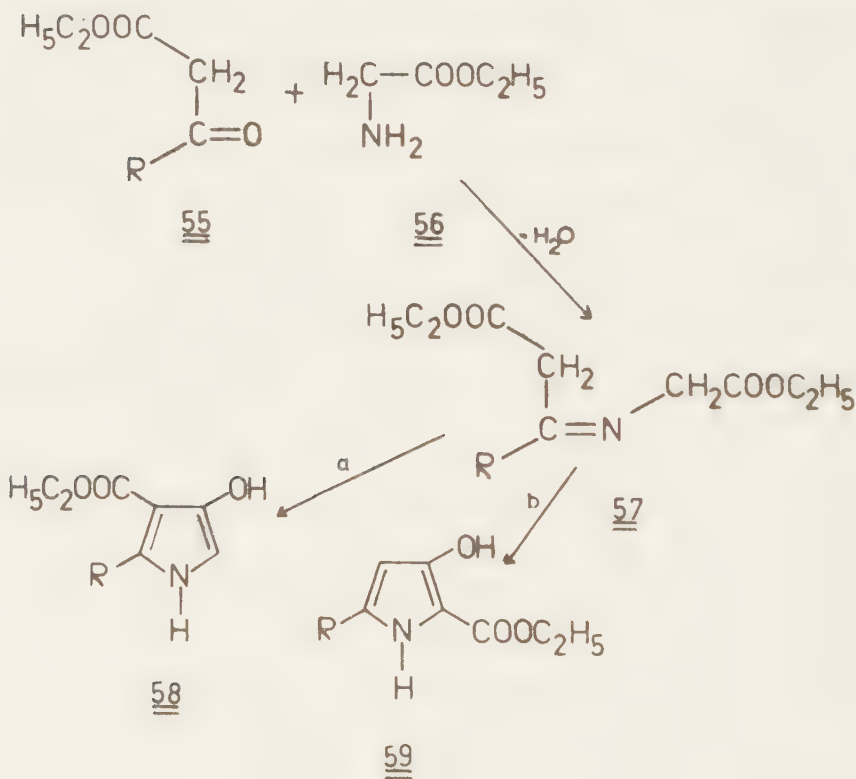


Schema 21

Die Schwierigkeiten bei den Strukturzuordnungen der Hydroxypyrrol-
derivate 8 und 16 veranlaßten mich nach geeigneten Synthesemöglich-
keiten zu suchen, um derartige Verbindungen darzustellen. Mögli-
cherweise sind Hydroxypyrrole ebenso wie Hydroxyfurane wichtige
Bausteine farbiger Polymerer, die bei der Umsetzung von Zuckern
mit Aminosäuren entstehen. Während Krönig¹⁵⁾ aus Reaktionsgemischen
von Pentosen mit Methylammoniumacetat verschiedene farbige Kon-
densationsprodukte eines Hydroxyfurans mit Furanen und Pyrrolen
isolieren und identifizieren konnte, ist noch nicht bekannt, in
wie weit auch Hydroxypyrrole derartige Kondensationen eingehen.
Die einfachste Art Hydroxypyrrole darzustellen, schien mir in der
Einführung einer Hydroxylgruppe in das entsprechende Pyrrolderi-
vat zu sein. Analog der Umsetzung von Nitrobenzol über das Diazo-
niumsalz zum Phenol sollte aus dem 2-Formyl-1-methyl-4-nitro-
pyrrol das 2-Formyl-4-hydroxy-1-methyl-pyrrol zugänglich sein.
Die Darstellung des 2-Formyl-1-methyl-4-nitro-pyrrols gelang in
guter Ausbeute nach einem von P.Fournari beschriebenen Verfahren³³⁾
Nach der Reduktion sowohl mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel als
auch mit H₂/Raney-Nickel konnte ich aus dem komplexen Reaktions-
gemisch nur das 2-Hydroxymethyl-1-methyl-4-nitro-pyrrol isolieren.
Da die weitere Aufarbeitung des Gemisches zu aufwendig war, ver-
suchte ich durch ringsynthetische Methoden β-Hydroxypyrrole dar-
zustellen.

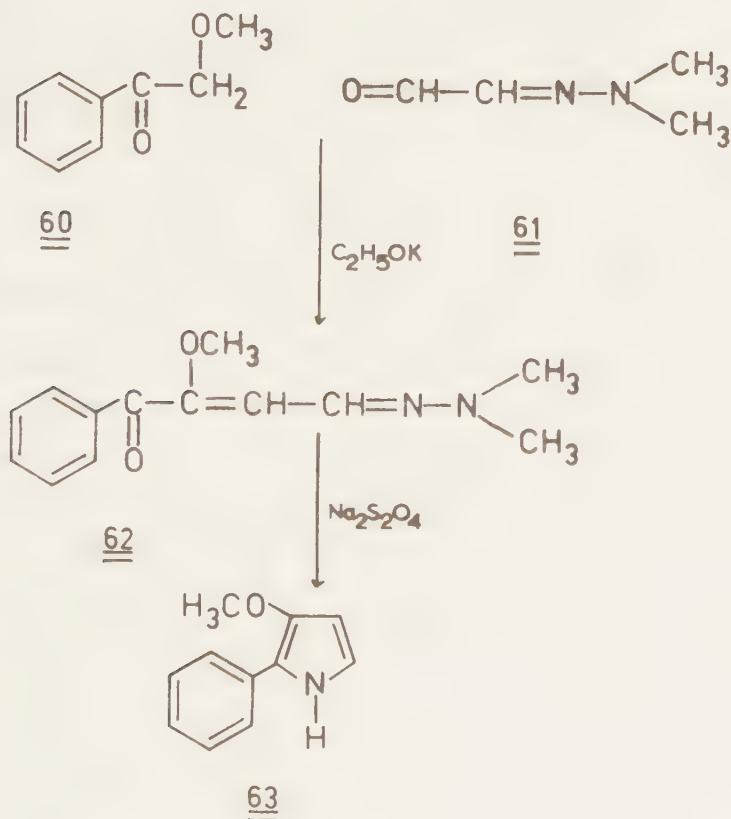
Ringsynthesen für verschieden substituierte 3-Hydroxy-pyrrol-
(4 od.5)-carbonester wurden bereits beschrieben. Bei sämtlichen
Verfahren, ausgenommen die Benarysche Kondensation von β-Amino-
croton-(od. acryl)-säureestern mit Chloracetylchlorid^{34,35)},

geht man von α -Aminocarbonsäure-Derivaten aus³⁶⁻³⁸). Die bekannte Synthese nach A. Treibs und A. Ohorodnik besteht in einer Dieckmann-Cyclisierung der aus β -Ketocarbonsäureestern (55) und Glycolsäureester (56) leicht zugänglichen Schiffischen Basen 57. Der Ringschluß kann dabei nach zwei Richtungen, a und b, vor sich gehen, wobei in beiden Fällen β -Hydroxypyrrole erhalten werden (Schema 22).



Schema 22

Die Verseifung der Verbindungen 58 und 59 und anschließende Decarboxylierung brachte oft nur ein unbefriedigendes Ergebnis³⁴⁾. Th. Severin, R. Adam und H. Lerche³⁹⁾ setzten Ketone, die eine α -ständige Methylengruppe enthalten, mit Monohydrazonen des Glyoxals zu Hydrazonoäthylidenderivaten um. An einigen Beispielen zeigten sie, daß aus diesen durch Erhitzen mit Natriumdithionit oder Zink/

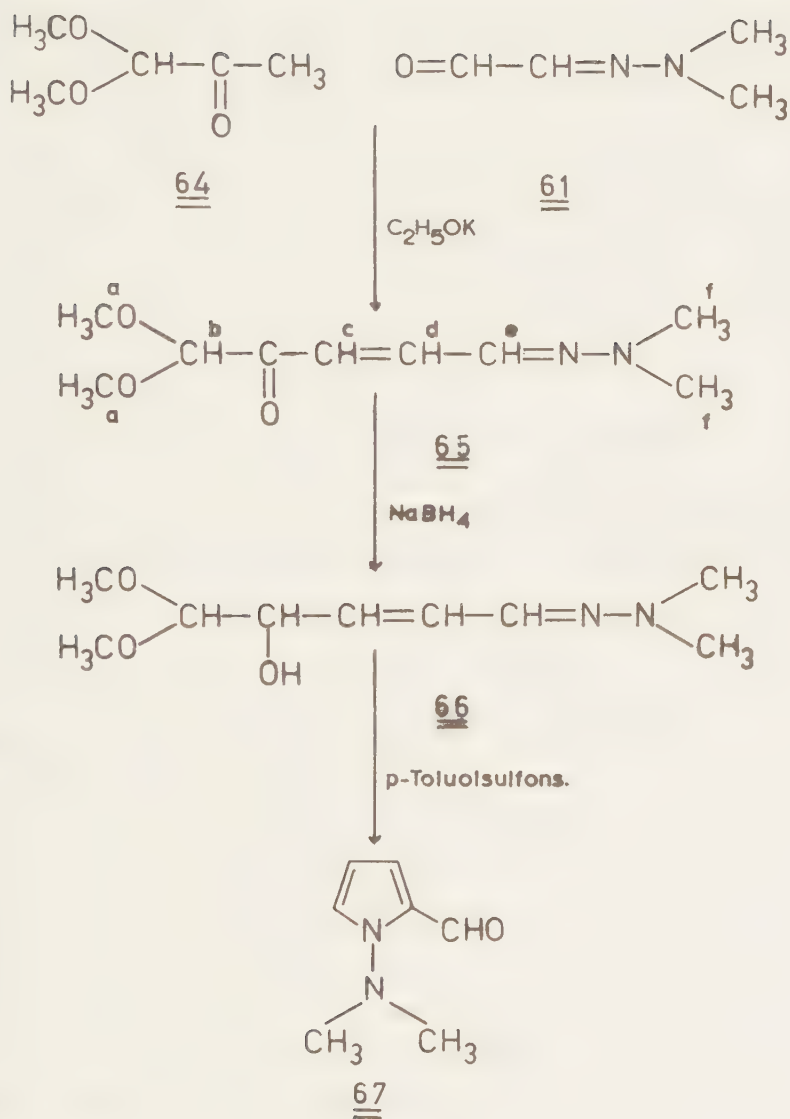


Schema 23

Ammoniak die entsprechenden Pyrrole darstellbar sind. Auf diesem Weg synthetisierten Th. Severin und H. Poehlmann⁴⁰⁾ aus dem Hydrazonoäthylidenderivat (62) des *o*-Methoxyacetophenons (60) das Methoxypyrrol 63 in fast 50%iger Ausbeute (Schema 23). Sie setzten bevorzugt das N,N-Dimethylhydrazon 61 ein. Dieses Reagens hat den Vorteil, daß bei einer reduktiven Spaltung der N,N-Bindung als eine Komponente nur das leicht flüchtige Dimethylamin gebildet wird. Die Verbindung 63 war zu Beginn meiner Untersuchungen das einzige Alkoxypyrrol, das auf diesem Wege dargestellt worden war. In den Hydrazonoäthylidenderivaten (z.B. 62) wird durch Natriumborhydrid nur die Carbonylfunktion angegriffen. Die so gebildeten Alkohole gehen bei Einwirkung von Säuren oder beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser in N-Aminopyrrole über. Durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel erhält man die entsprechenden Pyrrole³⁹⁾.

Während der erwähnte Arbeitskreis^{39,40)} nur einige aromatische Ketone in dieser Weise umsetzte, versuchte ich mit einfachen aliphatischen Ketonen solche Pyrrole darzustellen, die als Zuckermwandlungsprodukte nachgewiesen wurden bzw. zu erwarten sind.

Die Umsetzung äquimolarer Mengen Brenztraubenaldehyddimethylacetal (64) und Glyoxalmonodimethylhydrazon (61) mit Kaliumalkoholat in alkoholischer Lösung ergab mit 60%iger Ausbeute das Hydrazonoäthylidenderivat 65.



Schema 24

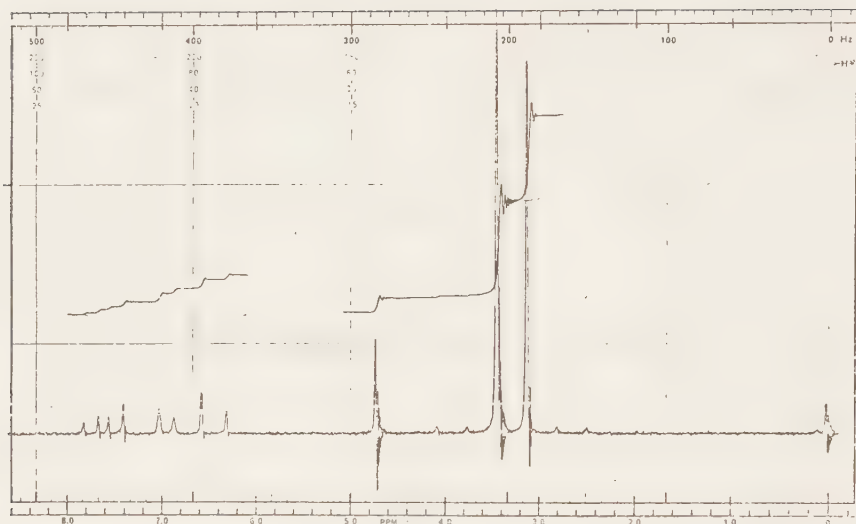


Abb.24: NMR-Spektrum von Verbindung 65 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Die Struktur von 65 konnte im wesentlichen durch das NMR-Spektrum festgelegt werden (Abb.24). So erscheinen die beiden O-Methylgruppen (a) als ein Singulett bei τ 6,58 und die beiden N-Methylgruppen (f) als ein Signal bei τ 6,85. Das Proton b bildet ein Singulett bei τ 5,29. Die Protonen c und e werden jeweils vom Proton d zu einem Dublett aufgespalten, wobei die Kopplungskonstante der olefinischen Protonen c und d größer ist ($J_{c,d}=13\text{Hz}$) als die der Protonen d und e ($J_{d,e}=10\text{Hz}$). Das Dublett bei τ 3,57 ist dem Proton c und das Dublett bei τ 3,05 dem Proton e zuzuordnen. Das Signal des Protons d, das von den Signalen der Protonen e und c aufgespalten wird, findet man in tieferem Feld als die Signale von c und e als ein doppeltes Dublett bei τ 2,38.

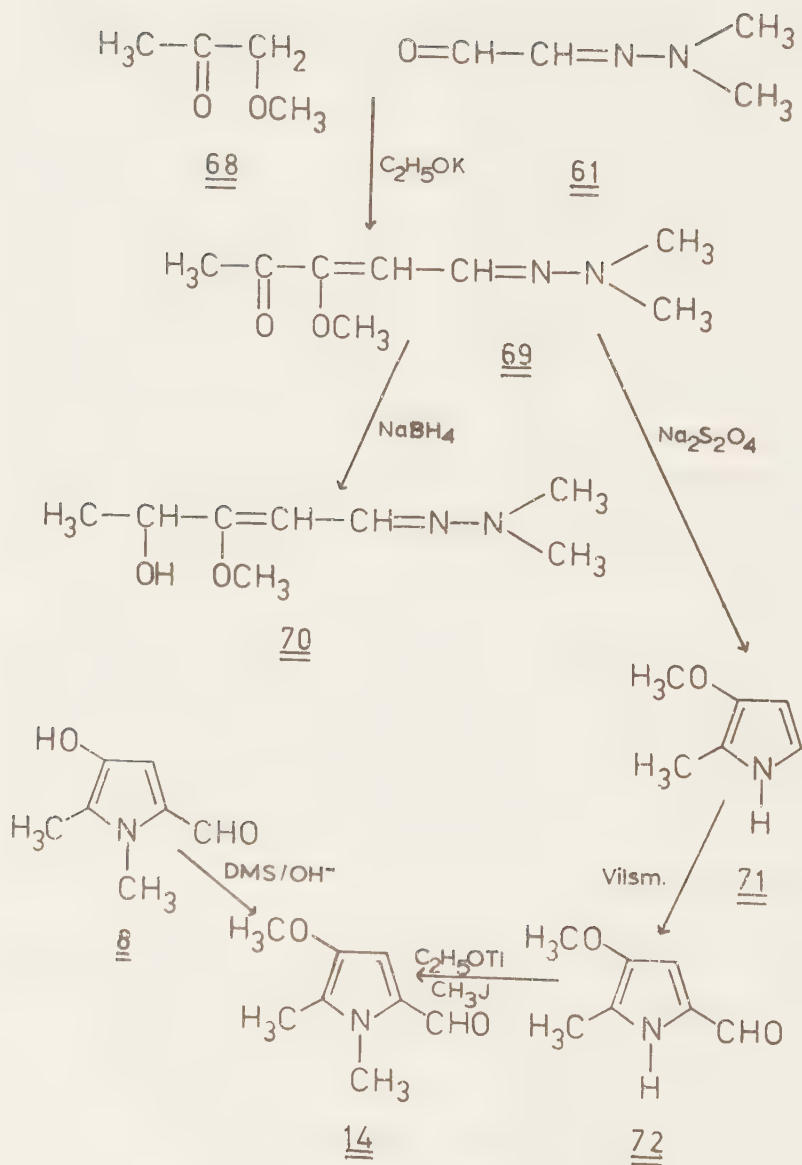
Die Reduktion von 65 mit Natriumborhydrid verläuft einheitlich und

liefert in sehr guter Ausbeute den entsprechenden Alkohol (66).

Bei der anschließenden sauren Cyclisierung zum N-Aminopyrrol wird auch das Acetal gespalten, so daß man das 1-Dimethylamino-2-formyl-pyrrol 67 erhält. Eine reduktive Spaltung der N-N-Bindung zum N-unsubstituierten Pyrrol ohne gleichzeitige Reduktion der Formylgruppe gelang mir nicht. Es bildete sich bei der katalytischen Reduktion eine gegen Licht und Luft empfindliche Verbindung, die nicht weiter untersucht wurde. Die Darstellung von Formylpyrrolen durch diese Ringsynthese ist damit unter den von mir gewählten Bedingungen nicht möglich.

Zur Darstellung eines Methoxypyrrols setzte ich Methoxyaceton (68) mit äquimolaren Mengen Glyoxalmonodimethylhydrazon (61) und Kaliumalkoholat um. Aus einem Gemisch an Reaktionsprodukten konnte das Hydrazonoäthylidenderivat 69 durch präparative Schichtchromatographie von einem roten und einem weiteren gelben Umsetzungsprodukt abgetrennt werden. Wie das NMR-Spektrum (Abb.25) zeigt, bildet sich bei der Umsetzung von 61 mit 68 bevorzugt das Hydrazonoäthylidenderivat 69. Die beiden N-Methylgruppen, die Acetylgruppe und die Methoxygruppe erscheinen als Singulets bei τ 6,87, τ 7,67 und τ 6,22. Die beiden einzelnen Protonen erscheinen je als Dublett bei τ 3,14 und τ 2,79 mit einer Kopplungskonstanten von $J = 10$ Hz.

Die Reduktion von 69 mit Natriumborhydrid zum Alkohol 70 verläuft selektiv und fast quantitativ. Bei dem Versuch, 70 mit p-Toluolsulfonsäure zum N-Aminopyrrol zu cyclisieren, konnte ich kein einheitliches Reaktionsprodukt erhalten. Das chromatographisch schlecht trennbare Substanzgemisch wurde nicht weiter untersucht.



Schema 25

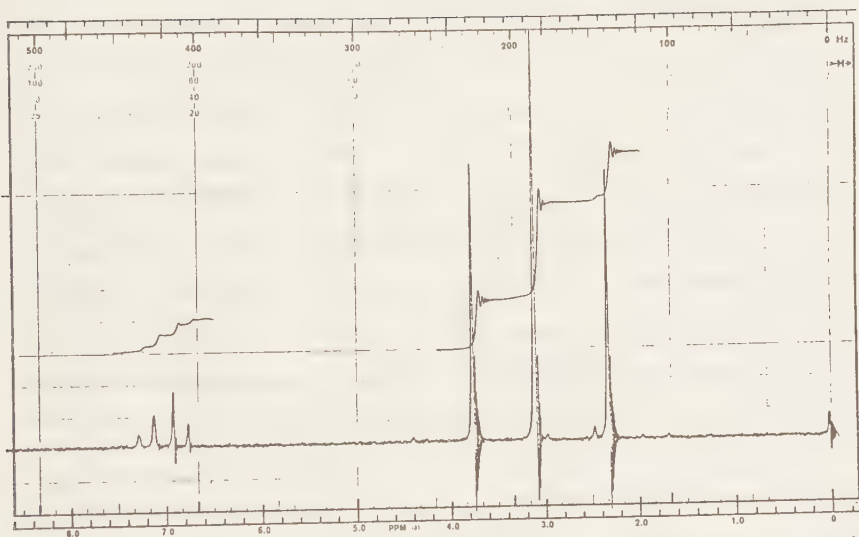


Abb.25: NMR-Spektrum von Verbindung 69 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

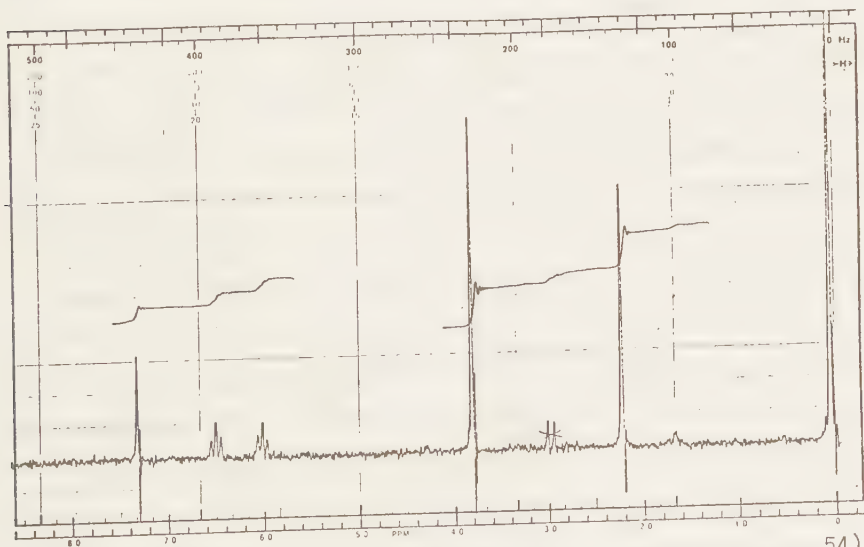


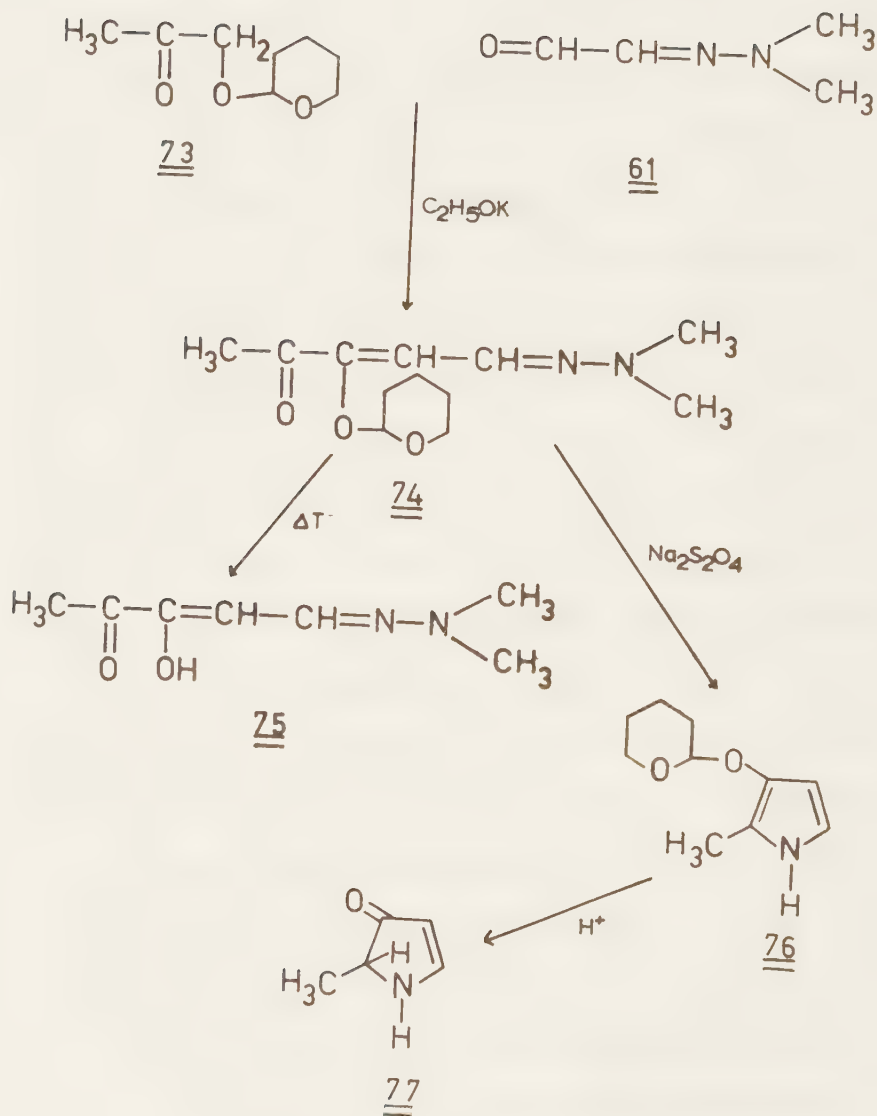
Abb.26: NMR-Spektrum von Verbindung 71 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Auch der Versuch einer thermischen Cyclisierung brachte keinen Erfolg. Sowohl bei Normaldruck als auch bei leicht vermindertem Druck entstand eine große Anzahl nicht identifizierter Zersetzungsprodukte. Dagegen war 69 bereits bei 20 Torr fast unzersetzt destillierbar. Ein Ringschluß zum N-unsubstituierten Pyrrol gelang mir durch Umsetzung von 69 mit Natriumdithionit. Das allerdings nur mit 15% Ausbeute anfallende 3-Methoxy-2-methyl-pyrrol (71) war sehr instabil und zersetzte sich bereits nach kurzer Zeit. Eine Elementaranalyse war nicht möglich, aber die Struktur von 71 ergab sich eindeutig aus den Spektren. Das Massenspektrum zeigt einen deutlichen Molekülpeak bei m/e 111 und im NMR-Spektrum (Abb.26) absorbiert die C-Methylgruppe bei τ 7,79, die O-Methylgruppe bei τ 6,21 und die Ringprotonen erscheinen als Triplets bei τ 4,00 und τ 3,55 (Kopplung mit NH!). Die sofortige Formylierung nach Vilsmeier¹⁴⁾ ergab das stabile 5-Formyl-3-methoxy-2-methyl-pyrrol (72). Die Einführung einer Methylgruppe am Stickstoff sollte aus 72 denselben Methyläther 14 ergeben, den ich bereits durch O-Methylierung des Zuckersumwandlungsproduktes 8 erhielt (s.S.16). Eine sehr schonende Methode zur Methylierung des Pyrrolstickstoffs fand ich in der Umsetzung von 72 mit Thalliumäthylat und Methyljodid. Diese Variante der Williamson-Synthese wurde bereits zur milden und einfachen Methylierung von Alkoholen angewandt⁴¹⁾. Wie sich aus einem Vergleich der Spektren ergab, handelt es sich bei der synthetisierten Verbindung tatsächlich um denselben Methyläther, der auch durch O-Methylierung von 8 zugänglich ist. Durch diese Synthese wird somit die früher angegebene Stellung der Hydroxylgruppe am

Pyrrolring eindeutig bewiesen. Da mir eine Spaltung des Methyläthers nicht gelang, andererseits aber 3-Hydroxypyrrolderivate als Zuckermwandlungsprodukte von großem Interesse sind, versuchte ich eine Schutzgruppe einzuführen, die am Ende des Syntheseweges leicht abspaltbar ist. Eine häufig angewandte Methode zum Schutz alkoholischer Gruppen besteht in ihrer Überführung in die 2'-O-Tetrahydropyranyl-äther⁴²⁾ oder 2'-O-Tetrahydrofuranyl-äther⁴³⁾. Die bei dieser Reaktion gebildeten 2-Alkoxytetrahydropyrane bzw. -tetrahydrofurane sind als Vollacetale gegen Basen beständig. Andererseits können die Hydroxyverbindungen durch Zugabe von Säure rasch und sauber zurückgewonnen werden.

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Dihydropyran und Hydroxyacetone mit katalytischen Mengen conc. Salzsäure bildet sich mit 80%iger Ausbeute (Tetrahydro-2-pyranyloxy-)acetone (73), das, in Analogie zu vorher beschriebenen Umsetzung, mit Glyoxalmonodimethylhydrazon (61) das Hydrazonoäthylidenderivat 74 ergibt. Der THP-Rest in 74 wurde beim Destillieren zu einem beträchtlichen Teil abgespalten. Eine direkte Cyclisierung des entstandenen Vinylalkohols 72 mit Natriumdithionit ergab ein sehr komplexes Reaktionsgemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

Die Umsetzung von 74 mit Natriumdithionit führt dagegen mit 20%iger Ausbeute zum 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy-)pyrrol (76). Im wesentlichen läßt sich diese Struktur durch das NMR-Spektrum festlegen (Abb.27). Die neun Protonen des THP-Restes erscheinen als drei Multipletts bei τ 8,0-8,6, τ 5,8-6,6 und τ 4,9. Die CH₃-Gruppe am Ring bildet ein Singulett bei τ 7,84. Das Proton am Stickstoff und die beiden Methinprotonen spalten sich gegen-



Schema 26

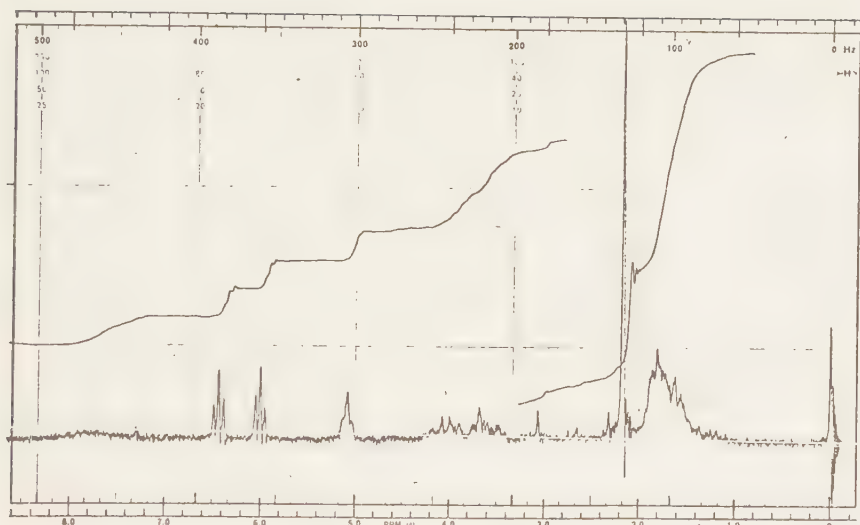
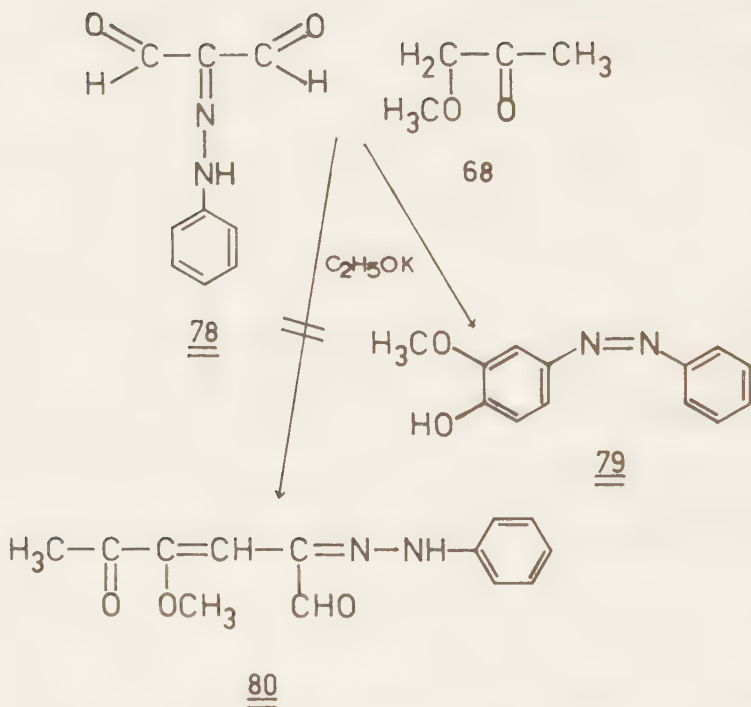


Abb.27: NMR-Spektrum von Verbindung 76 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

seitig auf und zeigen somit je ein Triplett bei $\tau 2,20$, $\tau 4,00$ und $\tau 3,57$.

Die Formylierung nach Vilsmeier gelang mir nicht, da im Säuren der THP-Rest abgespalten wird. Alkylsubstituierte 3-Hydroxypyrrole liegen aber als Δ^2 -Pyrroline-4-one (77) vor^{36,37)}. Ein elektrophiler Angriff ist wegen des starken Elektronenzugs der Carbonylgruppe nicht begünstigt. Der Versuch einer Formylierung im Alkalischen⁴⁴⁾ steht noch aus.

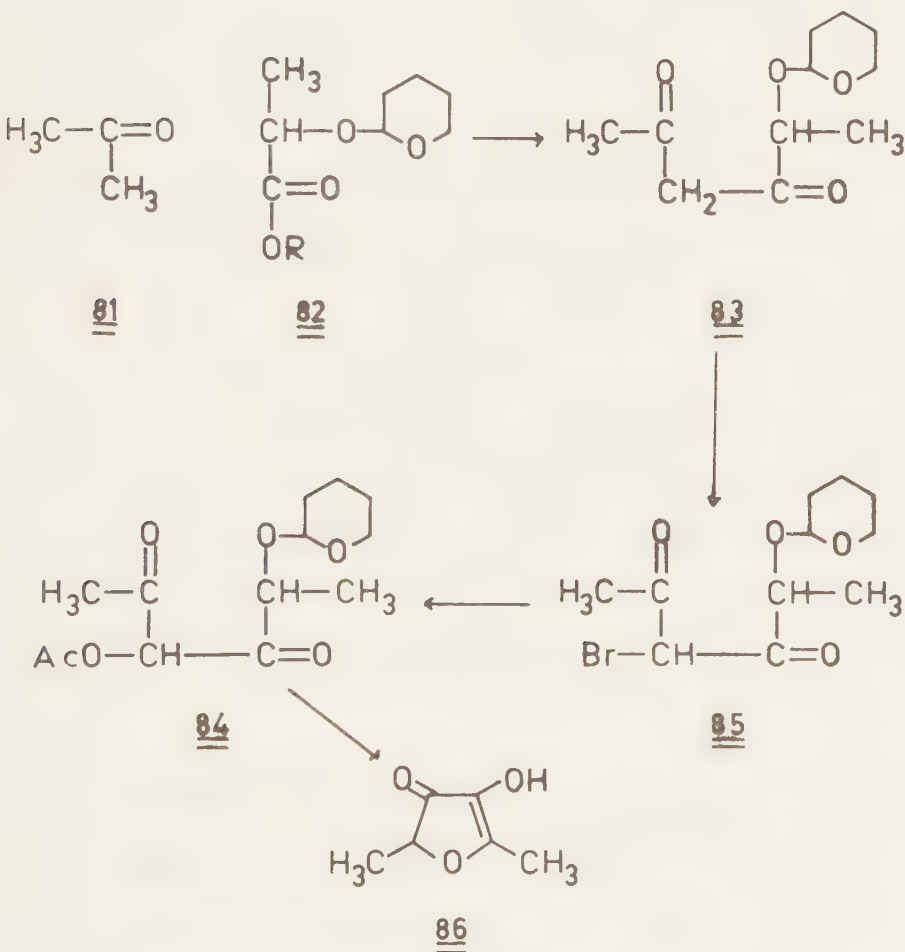
Ich versuchte daher auf dem Weg einer Ringsynthese ein formyliertes Hydroxypyrrol darzustellen. Zu diesem Zweck setzte ich Benzolazomalondialdehyd (78)⁴⁵⁾ mit Methoxyaceton um. Dabei entstand jedoch nicht das erwartete einfache Kondensationsprodukt 80, sondern



Schema 27

es erfolgte -wie aus den Spektren ersichtlich- Ringschluß zum Azobenzolderivat 79. Diese Reaktion ist im Prinzip schon lange bekannt⁴⁶⁾. Offen bleibt noch die Frage, ob durch den Schutz einer Aldehydgruppe von 78 das Hydrazonoäthylidenderivat 80 zugänglich ist. Entsprechende Versuche wurden noch nicht durchgeführt.

Neben den β -Hydroxypyrrolen treten auch häufig β -Hydroxyfurane, β -Hydroxyfuranone und Hydroxypyrrone als Zuckerumwandlungsprodukte auf⁴⁷⁻⁴⁹). Insbesondere das 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-[2H]-furanon



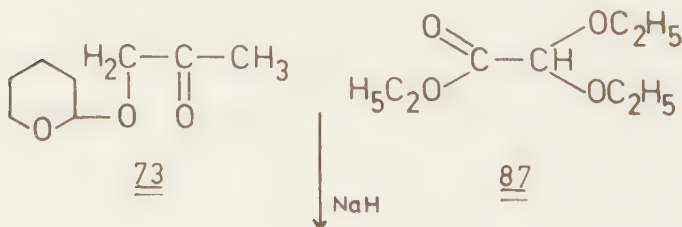
Schema 28

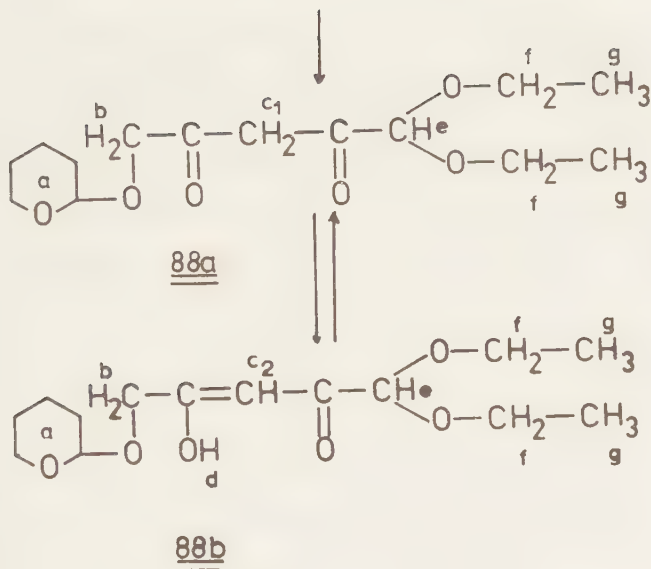
wurde aus einigen Lebensmitteln^{50,51)} als wichtige Aromakomponente isoliert. Die Synthese von 4-Hydroxy-2,5-dimethyl- $[\text{TH}]$ -furanon (86) gelang van den Ouweland und Tjan⁵²⁾ über die entsprechende 2,4-Dicarbonylverbindung. Die Esterkondensation von 2-(Tetrahydro-2-pyranloxy)-propionsäureester (82) mit Aceton (31) ergibt das 2,4-Diketon 83. Bromierung (85) und Umsetzung mit Natriumacetat führt zum 3-Acetoxy-2,4-diketon 84, aus dem sich durch Erhitzen mit Säure das Furanon 86 bildet (Schema 28).

Ich versuchte durch Esterkondensation einige bestimmte β -Dicarbonylverbindungen darzustellen. Eine Cyclisierung dieser Substanzen sollte dann zu interessanten Heterocyclen führen, die als Zuckerumwandlungsprodukte auftreten können.

Bei der Kondensation von (Tetrahydro-2-pyranloxy)-aceton (73) und Diethoxyessigsäureäthylester (87) mit Natriumhydrid als Base diente ein Überschuß an Ester als Lösungsmittel.

Wie aus dem NMR-Spektrum (Abb.28) ersichtlich ist, reagiert in diesem Fall bevorzugt die Methylgruppe des THP-Hydroxyacetons mit der Esterkomponente (im Gegensatz dazu 73 + 61 $\rightarrow$ 74). Die gebildete β -Dicarbonylverbindung 88 liegt in Deuteriochloroform gelöst teils in der Keto- (88a) teils in der Enolform (88b) vor.





Schema 29

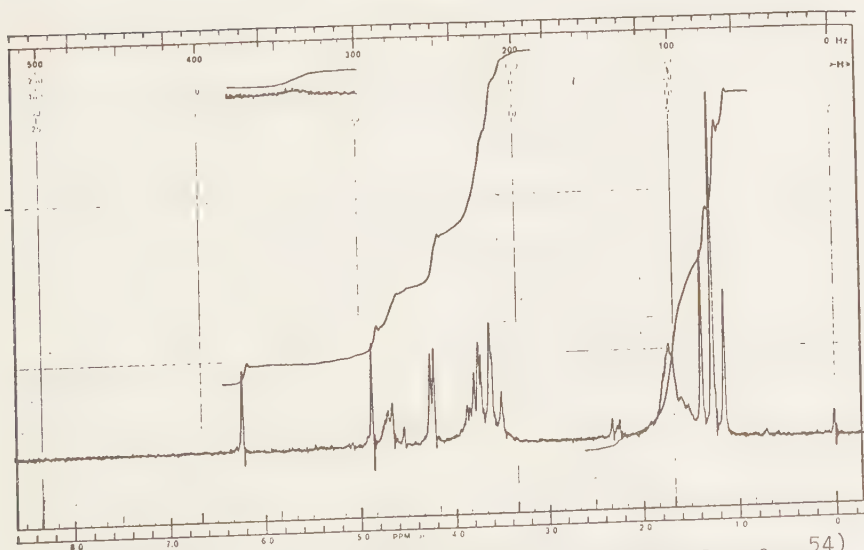
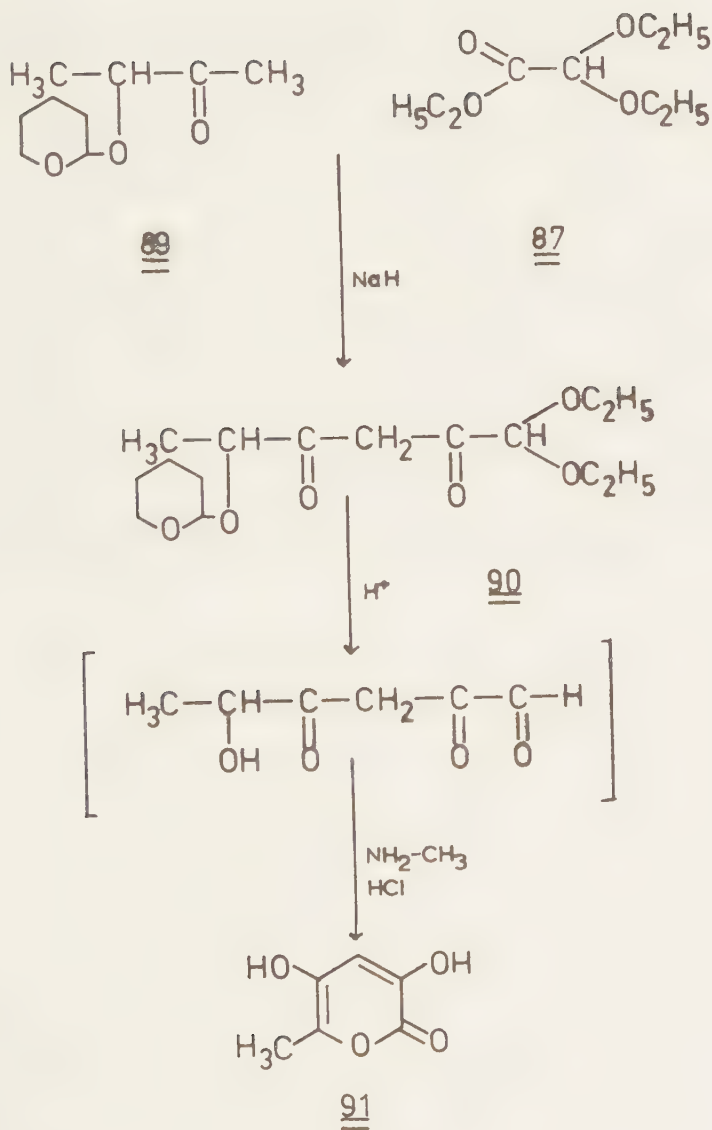


Abb. 28: NMR-Spektrum von Verbindung 88 in Deuteriochloroform⁵⁴⁾

Die neun Protonen des THP-Restes (a) erscheinen sowohl bei der Keto- als auch bei der Enolform als Multipletts bei $\tau 8,0-8,5$, $\tau 6,0-6,5$ und $\tau 5,3$, die Methylgruppen der beiden Äthoxygruppen (g) bilden ein Triplet bei $\tau 8,74$ und die Quadrupletts der zwei Methylengruppen (f) fallen mit Absorptionen des THP-Restes im Bereich von $\tau 6,0-6,5$ zusammen. Das Singulett bei $\tau 5,12$ ist in beiden tautomeren Formen dem Proton e zuzuordnen. Verschieden sind die Absorptionen der Methylengruppen b in 88a und 88b, die zwei gleichgroße Signale bei $\tau 5,76$ und $\tau 5,78$ zeigen. Bestätigt wird diese Annahme durch die Signale der Protonen c und d. In der Enolform erscheint c₂ als Singulett bei $\tau 3,77$ und d bei $\tau -3$. Die Integration der beiden Absorptionen ergibt aber zusammen nur etwa ein Proton. Da auch die beiden Singuletts für b etwa gleich groß sind, läßt das die Aussage zu, daß 88 in Deuterochloroform zu etwa 50% in der Keto- und 50% in der Enolform vorliegt. Die Methylengruppe c₁ des Ketoanteils absorbiert im Bereich $\tau 6,0-6,5$.

Der Versuch eines säurekatalysierten Ringschlusses von 88 zu einem Furanderivat brachte keinen Erfolg.

Eine weitere ähnliche β -Dicarbonylverbindung (90) entstand bei der Claisen-Kondensation von Diäthoxyessigsäureäthylester (87) mit dem THP-Derivat des 3-Hydroxybutanon-(2) (89). Auch diese Reaktion wurde mit einem Überschuß an Ester als Lösungsmittel und mit Natriumhydrid als Base durchgeführt. Bei der β -Dicarbonylverbindung 90 versuchte ich durch Säurespaltung der Acetale und anschließende Wasserabspaltung eine Cyclisierung zu erreichen. Während die Verwendung verschiedener Mineralsäuren nur zur Zersetzung führte, entstand bei der Umsetzung mit Oxalsäure in einem Dioxan/Wasser-Ge-



Schema 30

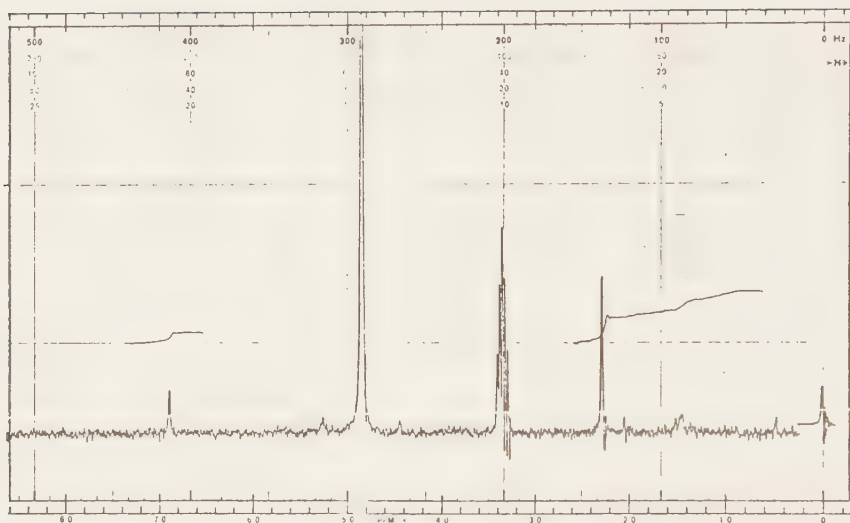


Abb.29: NMR-Spektrum von Verbindung 91 in Deuteriomethanol⁵⁴⁾

misch eine neue, nicht identifizierte Verbindung mit dem massenspektrometrisch festgestellten Molekulargewicht 126.

Bei der Behandlung von 90 mit Methylamin und einem Überschuß an Salzsäure konnte ich eine farblose, kristalline Verbindung isolieren. Aus dem Massenspektrum und der Elementaranalyse ergibt sich die Summenformel $C_6H_6O_4$. Das NMR-Spektrum (Abb.29) zeigt neben einem Singulett für eine Methylgruppe bei τ 7,72 nur noch ein Signal für ein Proton bei τ 3,10. Das IR-Spektrum besitzt eine deutliche OH-Bande bei 3200 cm^{-1} . Auf Grund dieser Ergebnisse handelt es sich bei der Verbindung 91 um das 3,5-Dihydroxy-6-methylpyron-(2), einem in der Literatur noch nicht beschriebenen α -Pyron-derivat. Formal muß bei der Bildung von 91 eine Oxidation stattfinden.

Bei der Karamelisierung von Monosacchariden mit Diäthylamin konnte H.Pehr⁵³⁾ eine Substanz isolieren, die sich durch Spektrenvergleich mit der von mir synthetisierten Verbindung als identisch erwies. 91 ist daher auch als ein interessantes Zuckerumwandlungsprodukt anzusehen.

Der eingeschlagene Weg zur Synthese von Hydroxy- und Alkoxyppyrrrol=derivaten scheint, wie die Synthesen von 71 und 76 zeigen, gut brauchbar zu sein. Sicher lassen sich noch andere Hydroxy- und Alkoxyppyrrrole auf diese Weise darstellen. Es besteht damit die Möglichkeit, die Strukturen einiger noch nicht eindeutig identifizierter Zuckerumwandlungsprodukte durch Synthesen zu bestätigen. Dagegen brachten mir die Syntheseversuche von Hydroxyfuranen und Hydroxypyronen noch nicht den gewünschten Erfolg.

Zusammenfassung

Mit "Maillard-Reaktionen" bezeichnet man nichtenzymatische Bräunungsvorgänge, die auf Umsetzungen von Aminosäuren mit Zuckern in erhitzten und gelagerten Lebensmitteln beruhen. Dabei bilden sich polymere braune Substanzen sowie Verbindungen mit niederen und mittleren Molekulargewichten, die zum Teil als Aroma- und Geschmackskomponenten wirksam sind. Da die Substanzmischungen in Lebensmitteln sehr komplex sind, liegt es nahe, Modellreaktionen auszuführen, um Kenntnisse über die durch Hitzeeinwirkung entstehenden Produkte und die sie bildenden Prozesse zu erhalten.

Als einfachste Verbindungen, die die charakteristischen Merkmale der Zucker aufweisen, sind Dihydroxyaceton und Glycerinaldehyd mit Einschränkungen auch Glycolaldehyd anzusehen. Diese Hydroxycarbo-nylverbindungen können auch aus Zuckern durch Retroaldolspaltung unter den Bedingungen der Maillard-Reaktion gebildet werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Kondensationsprodukte niederen bis mittleren Molekulargewichts, die bei der Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Methylammoniumacetat gebildet werden, zu isolieren und deren Struktur aufzuklären. Durch Vakuumdestillation und präparative Schichtchromatographie erfolgte eine Vorfraktionierung der mit organischen Lösungsmitteln (bevorzugt Methylenchlorid) extrahierbaren Substanzen des Bräunungsreaktionsgemisches. Auf diese Weise erhielt ich in reiner Form 2-Methyl-5-methylamino-4H-pyran-4-on (6), 1,2-Dimethyl-3-hydroxy-pyrrol-5-carbaldehyd (8), 1,2-Dimethyl-5-(1,2-dioxopropyl)-3-hydroxy-pyrrol (16) und 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-4(1H)-pyridon (48). Umfangreiche Untersuchungen

waren nötig, um die Strukturen dieser Verbindungen zu sichern. Bei der chromatographischen Auftrennung enthält eine verhältnismäßig rasch wandernde Zone zahlreiche Pyrrolderivate. Soweit möglich wurden die Einzelkomponenten nach gaschromatographischer Trennung aufgefangen und ihre verschiedenen Spektren gemessen. Zur Bestätigung der Interpretationen synthetisierte ich ähnliche Pyrrole.

Die nicht chromatographierbaren Anteile des Methylenchloridextraktes unterwarf ich einer Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion. Mit Hilfe der GC-MS-Technik wurde die Bildung verschiedenartiger Pyrrole nachgewiesen.

Die Schwierigkeiten bei den Strukturzuordnungen von β -Hydroxypyrrolen veranlaßte mich nach geeigneten Synthesemöglichkeiten zu suchen. Durch die Umsetzungen entsprechender aliphatischer Ketone mit Glyoxalmonodimethylhydrazon zu den Hydrazonoäthylidenverbindungen und anschließende Cyclisierung mit Natriumdithionit konnte ich das 3-Methoxy-1-methyl-pyrrol (71) und das 2-Methyl-(tetrahydro-2-pyranyloxy-)-pyrrol (76) synthetisieren. Die Formylierung und anschließende N-Methylierung von Pyrrol 71 ergab denselben Methyläther, der durch O-Methylierung des Zuckermwandlungsproduktes 8 zugänglich ist. Versuche zur Synthese von Hydroxyfuranen und Hydroxypyronen brachten noch nicht den gewünschten Erfolg. Die durchgeführten Versuche erweitern die Kenntnisse über Bräunungsreaktionen von Zuckern mit Aminen.

Literaturverzeichnis

- 1) L.C.Maillard, C.R.hebd.Seances Acad.Sci. 154, 66 (1912)
- 2) H.G.Lento, J.C.Underwood, C.O.Willits, Food Res. 25, 757 (1960)
- 3) Th.Wieland, Diss. München (1972)
- 4) L.Telegdy-Kovats, A.Raiky, Nahrung 2, 893-909 (1958)
- 5) L.Wiseblatt, H.F.Zoumut, Cereal Chem. 40, 162-169 (1963)
- 6) L.Wiseblatt U.S. 3, 268,555 (1966)
- 7) D.L.Kirk U.S. 3, 220,850 (1965)
- 8) H.Führer, Seifen-Öle-Fette-Wachse 86, 607-608 (1960)
- 9) H.Janystin, Taschenbuch der mod. Parfümerie und Kosmetik Stuttgart Wiss. Verlagsgesellschaft m.b.H (1974)
- 10) S.Dreizen, E.J.Gilley, J.J.Mosny, T.D.Spies, J. Dental Research 36, 233-6 (1957)
- 11) K.Heyns, U.Sage, H.Paulsen, Carbohyd. Res. 2, 328-337 (1966)
- 12) Th.Severin, I.Ipach, Org. Synth. 796-797 1973
- 13) Ch.J.Pouchert, "The Aldrich Library of Infrared Spektra"
IR 880 E
- 14) E.Müller, Meth.org.Chemie (Houben-Weyl) VII/1, 29-36 (1954)
- 15) U.Krönig, Diss. München (1974)
- 16) Als Substanz bezogen bei Fa. EGA-Chemie KG Steinheim
- 17) G.Ciamician, M.Dennstedt, Chem. Ber. 17, 2952 (1884)
- 18) G.Ciamician, P.Silber, Chem. Ber. 20, 1368 (1887)
- 19) A.Emmerling, G.Loges, Chem. Ber. 16, 837 (1883)
- 20) O.Baudisch, H.Deuel, Am. Soc. 44, 1585 (1922)
- 21) Sattler, Zerban, Ind. eng. Chem. 41, 1405 (1941)

- 22) J.Bonham, E.Mc Leister, P.Beuk, J. Org. Chem. 32, 639 (1967)
- 23) A.R.Katritzky, A.P.Ambler, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry Vol.II Academic Press New York p. 259 (1963)
- 24) Th.Severin, A.Loidl, Z.Lebensm.Unters.-Forsch. 161, 119-124 (1976)
- 25) T.Yabuta, J. Chem. Soc. 125, I 575 (1924)
- 26) M.G.Brown, J. Chem. Soc. 1956, II 2558
- 27) J.Brügemann, H.Erbersdobler, Z.Lebensm.Unters.-Forsch. 137, 137 (1968)
- 28) P.A.Finot, R.Viani, J.Bricout, J.Mauron, Experimentia 25, 134 (1969)
- 29) N.Elming, N.Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand. 10, 1603 (1956)
- 30) E.Manninger, Diss. München (1976)
- 31) A.Loidl, Diss. München (1976)
- 32) H.D.Cremer, E.Menden, Z.Lebensm.Unters.-Forsch. 104, 33 (1956)
- 33) P.Fournari, Bull. Soc. Chim. France 488 (1963)
- 34) E.Benary, B.Silbermann, Chem.Ber. 46, 1363 (1913)
- 35) E.Benary, R.Konrad, Chem. Ber. 56B, 44 (1923)
- 36) H.Bauer, Liebigs Ann. Chem. 763, 1 (1970)
- 37) A.Teibs, A.Ohorodnik, Liebigs Ann. Chem. 611, 139 (1958)
- 38) R.Kuhn, G.Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 (1956)
- 39) Th.Severin, R.Adam, H.Lerche, Chem. Ber. 108, 1756 (1975)
- 40) Th.Severin, H.Poehlmann, Chem Ber. im Druck
- 41) H.O.Kalinowski, D.Seebach, G.Grass, Angew. Chem. 22, 812 (1975)
- 42) E.Müller, Meth.org.Chemie (Houben-Weyl) VI/4, 368 (1966)
- 43) C.G.Kruse, N.L.J.M. Boekhof, A. van der Gen, Tetrahedron L. 20, 1725-28 (1976)

- 44) I.Ipach, Diss. München (1975)
- 45) Ch.Reichardt, W.Grahn, Chem. Ber. 103, 1065-71 (1970)
- 46) D.Leuchs, Chem. Ber. 98, 1335 (1965)
- 47) Th.Severin, W.Seilmeier, Z.Lebensm.Unters.-Forsch. 134, 230
(1967)
- 48) A.Bache, Comt. rend. 150, 540 (1910)
151, 78 (1910)
- 49) O.Terada, S.Suzuki, S.Kinoshita, Nippon Nogei-Kagaku Kaishi 36,
623 (1962)
- 50) J.A.Rodin, C.M.Himmel, R.M. Siverstein, R.W.Leeper, W.A.Gortner,
J. Food Sci. 30, 280 (1965)
- 51) C.H.T. Tonsbeek, A.J.Planken, T.v.d.Weerdhof, J. Agr. Food
Chem. 16, 1016 (1968)
- 52) G.A.M. van den Ouweland, S.B.Tjan, Rec. Trav. 93, 312 (1974)
- 53) H.Pehr, geplante Diss. München
- 54) Tetramethylsilan als innerer Standard

Experimenteller Teil

A. Grundversuch: Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Methylammonium=acetat

Eine Lösung von 72g Dihydroxyaceton, 48g Eisessig und 72g Methylamin (35 proz.wäßr.Lösung) in 320 ml Wasser wird 10 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung extrahiert man 12h im Perforator mit Methylenchlorid. Die braune, organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i.Vak. eingedampft und der Rückstand bei etwa 0,1 Torr bis 190°C destilliert. Zur Vortrennung der Substanzen löst man das Destillat in wenig Methanol und chromatographiert auf Kieselgel PSC-Fertigplatten. Als Laufmittel verwendet man Benzol/Äthylacetat 1:1. Die Platten werden in sieben, unter UV-Licht fluoreszenztlöschende Zonen eingeteilt. GC-Untersuchung der destillierbaren Anteile:

Säule: Stahlsäule, 5% Carbowax 6000 auf Chromosorb W 60-80 mesh,
5m Länge, 1/8" Ø

Säulentemperatur: 50-220°C 6°/min, 30 min 220°C

Detektor (FID): 250°C Injektor: 250°C

1. Analyse der Zone D

a. Isolierung von 2-Methyl-5-methylamino-4H-pyran-4-on (6)

Die im UV-Licht fluoreszenztlöschende, nicht sehr scharf begrenzte Zone mit Rf um 0,45 wird ausgekratzt und mit Methanol eluiert. Man entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und sublimiert den Rückstand bei 0,1 Torr und 70°C. Das übergehende Öl kristallisiert bald durch. Durch Reinigen auf Kieselgelplatten mit dem Laufmittel Benzol/Äthylacetat 2:8 und nochmaliger Sublimation können analysenreine,

farblose Kristalle erhalten werden. Schmp. 71°C

$C_7H_9NO_2$ (139,14) Ber. C 60,42 H 6,51 N 10,06

Gef. C 60,20 H 6,29 N 10,05

MS: m/e 139(100, M^+), 138(22), 124(5), 110(50), 95(60), 71(18),
55(27)

IR(KBr): 3360, 1620, 1410, 1285, 1050, 920, 860 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 7,70 (s, 3H), τ 7,30 (d, J=5Hz, 3H), τ 5,67 (m, 1H),
 τ 3,80 (s, 1H), τ 2,77 (s, 1H)

b. GC-MS weiterer flüchtiger Substanzen von Zone D

Die ausgekratzte und mit Methanol eluierte Zone D wird bei 0,1 Torr bis 150°C destilliert. Durch Umkristallisieren mit einem Gemisch aus Aceton/Petroläther 1:1 entfernt man den größten Teil des Pyrons. Die Mutterlauge wird nach Entfernung des Lösungsmittels (i.Vak.) gaschromatographisch weiter untersucht.

Säule: Stahlsäule, OV 17 5% Silicon auf Chromosorb W 60-80
mesh, 5m Länge, 1/8" Ø

Säulentemperatur: 80-350°C 6°/min

Detektor: 300°C Injektor: 300°C

Das Gaschromatogramm sowie die Massenspektren der mit Strukturen belegten Verbindungen sind im theor. Teil abgebildet (Abb.4, Tab.I).

2. Analyse der Zone C

a. Isolierung von 1,2-Dimethyl-3-hydroxy-pyrrol-5-carbaldehyd (8)

Die Verbindung ist auf der Platte unter UV-Licht sichtbar als scharf begrenzte Zone mit einem Rf-Wert von 0,55. Isolierung

analog Verbindung 6. Sublimation bei 0,1 Torr und 110°C. Die Identifizierung erfolgte durch Spektrenvergleich³⁾.

b. Reduktion von 8 mit Lithiumaluminiumhydrid¹²⁾

140mg 8 werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 380 mg LiAlH₄ 15 min gerührt. Nach der Entfernung der Hauptmenge des Lösungsmittels i.Vak. destilliert man im Hochvakuum (0,1 Torr) im Sandbad bis 380°C. Das übergehende Öl wird in einer mit CO₂/Methanol gekühlten Vorlage gesammelt. Ausbeute ca. 15%

Identifizierung als 1,2,5-Trimethylpyrrol erfolgte durch Spektrenvergleich¹³⁾.

c. Methylierung von 8 mit Dimethylsulfat/Alkali zu 14

100mg 1,2-Dimethyl-3-hydroxy-pyrrol-5-carbaldehyd (8) werden in 5 ml 3n NaOH gelöst und nach Zugabe von 3 ml Dimethylsulfat 5 min auf 70°C erwärmt. Nach Ausschütteln mit Methylenchlorid wird die organische Phase i.Vak. eingeeengt und auf Kieselgel PSC-Fertigplatten chromatographiert. Als Laufmittel verwendet man Benzol/Äthylacetat 7:3. Die fluoreszenzlöschende Zone (Rf 0,7) wird ausgekratzt und mit Methanol eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. destilliert man bei 0,1 Torr und 70-80°C. Man erhält ein farbloses Öl, das unterhalb 5°C auskristallisiert. Ausbeute 70%

C₈H₁₁NO₂ (153,17) Ber. C 62,73 H 7,23 N 9,14

 Gef. C 62,55 H 6,94 N 9,23

MS: m/e 153(100, M⁺), 152(35), 138(80), 110(30), 82(32), 67(28),

66(30), 56(50), 55(40), 43(40), 42(39)

IR(Film a.NaCl): 1650, 1570, 1470, 1410, 1365, 1175, 1025cm⁻¹

NMR(CD₃OD): τ 7,37(s,3H), τ 6,17(s,3H), τ 6,03(s,3H), τ 3,47
(s,1H), τ 0,80(s,1H)

c. Reduktion von 14 zu 15 mit Natriumborhydrid

Die Reduktion von 1,2-Dimethyl-3-methoxy-pyrrol-5-carbalde-
hyd (14) zum 1,2-Dimethyl-5-hydroxymethyl-3-methoxy-pyrrol
(15) wird im NMR-Röhrchen durchgeführt. 15mg 14 in 1/2 ml
CD₃OD gelöst versetzt man mit 4mg NaBH₄. Nach Beendigung
der Gasentwicklung wird das NMR-Spektrum gemessen.

Daten im theor. Teil.

d. Synthese von 1,5-Dimethyl-2-formyl-pyrrol (12)

Die Reduktion von 330mg 2-Formyl-1-methyl-pyrrol (10) mit
840mg LiAlH₄ zum 1,2-Dimethylpyrrol (11) erfolgt analog
der Reduktion von 8 (s.2b). Ausbeute 48%

Zur Formylierung von 11 nach Vilsmeier¹⁴⁾ werden 4 mmol
(620mg) Phosphoroxychlorid unter Eiskühlung zu 12 mmol
(876mg) Dimethylformamid zugetropft. Man gibt anschlies=
send 4 mmol (380mg) 1,2-Dimethylpyrrol (11) zu und rührt
90 min bei 60°C im Wasserbad. Die warme Reaktionslösung
wird mit Eiswasser versetzt und mit 3n NaOH auf pH 6 ge=
bracht. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid
wird die organische Phase auf PSC-Fertigplatten chromato=
graphiert. Als Laufmittel dient Benzol/Äthylacetat 7:3.
Die fluoreszenzlöschende Zone (Rf 0,7⁵) wird ausgekratzt
und mit Methanol eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmit=
tels destilliert man im Hochvakuum bei 0,1 Torr und 30-35°C.
Farbloses Öl, Ausbeute 20%

C_7H_9NO (123,14) Ber. C 68,27 H 7,36 N 11,37
 Gef. C 68,02 H 7,14 N 11,30

MS: m/e 123(100, M^+), 122(95), 108(20), 94(40), 67(12), 53(45)

IR(Film a. NaCl): 1655, 1490, 1365, 1155, 1040 cm^{-1}

NMR(CD_3OD): τ 7,75(s,3H), τ 6,17(s,3H), τ 3,94(d, J=4Hz, 1H),
 τ 3,10(d, J=4Hz, 1H), τ 0,77(s, 1H)

e. Reduktion von 12 zu 13 mit Natriumborhydrid

Die Reduktion erfolgt wie bei 14 zu 15 im NMR-Röhrchen.

Daten des NMR-Spektrums im theor. Teil.

f. GC-MS weiterer flüchtiger Substanzen von Zone C

Die beim Umkristallisieren von 8 mit Tetrachlorkohlenstoff anfallende Mutterlauge wird nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. unter denselben Bedingungen wie bei Zone D (s.1b) gaschromatographisch untersucht. Gaschromatogramm und Massenspektren im theor. Teil (Abb.9, Tab.II).

3. Analyse der Zone B

a. Isolierung von 1,2-Dimethyl-5-(1,2-dioxopropyl)-3-hydroxypyrrol (16)

16 ist auf der Platte als intensiv gelbe Zone mit einem Rf-Wert von 0,75 sichtbar. Isolierung analog 6. Sublimation

bei 0,1 Torr und 140°C. Rotorange Kristalle, Schmp. 133°C

$C_9H_{11}NO_3$ (181,18) Ber. C 59,66 H 6,11 N 7,73
 Gef. C 59,68 H 5,96 N 7,72

MS: m/e 181(22, M^+), 139(13), 138(100), 110(24), 82(8), 69(30),
 56(24), 55(22), 43(43)

IR(KBr): 3200, 1700, 1590, 1560, 1522 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 7,75(s,3H), τ 7,56(s,3H), τ 6,10(s,3H), τ 3,26

(s, 1H)

b. Methylierung von 16 zu 18

Man verfährt wie bei der Darstellung von 14 und sublimiert bei 0,1 Torr und 60-70°C.

Ausbeute 30% Gelbe Kristalle, Schmp. 69°C

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195,21) Ber. C 61,52 H 6,71 N 7,17

Gef. C 61,45 H 6,49 N 7,15

MS: m/e 195(55, M^+), 152(100), 124(33), 109(40), 83(20), 81(25),
66(30), 56(28), 43(38)

IR(KBr): 1710, 1620, 1550, 1470, 1355, 1190, 1015 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 7,77(s, 3H), τ 7,50(s, 3H), τ 6,20(s, 3H), τ 6,07
(s, 3H), τ 3,20(s, 1H)

c. Umwandlung von 18 in 14

30mg 18 werden in 1 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 12,5mg $NaBH_4$ 1h bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend versetzt man mit 50mg $NaHCO_3$ und 40mg $NaJO_4$ und rührt 2h. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und filtriert. Man chromatographiert auf PSC-Fertigplatten mit Benzol/Äthylacetat 7:3. Identifizierung von 14 durch Spektrenvergleich. Ausbeute 20%.

4. Analyse der Zone A

a. Isolierung der Verbindungen 22 bis 42

Die Verbindungen einer rasch wandernden, im UV-Licht fluoreszenzlöschenden Zone mit einem Rf-Wert um 0,85 werden mit Methanol eluiert. Man trennt die bei etwa 0,1 Torr

bis 140°C destillierbaren Anteile gaschromatographisch auf.

Gaschromatographie:

Säule: Stahlsäule, 5% Carbowax 6000 auf Chromosorb W

60-80 mesh, 5m Länge, 1/8" Ø

Säulentemperatur: 80-220°C 2°/min, 30 min 220°C

Detektortemperatur: 250°C

Injektortemperatur: 250°C

Gasdurchfluß: 25 ml/min

Die einzelnen Verbindungen werden in luftgekühlten Glaskapillaren gesammelt. Spektren in Tab.III; Gaschromatogramm: Abb.11.

b. Synthese von 2-Acetyl-1-methyl-pyrrol (23)

Die Synthese von 23 erfolgt durch Acetylierung von 1-Methylpyrrol mit Acetanhydrid/Natriumacetat nach einem von G.Ciamician und M.Dennstedt beschriebenen Verfahren¹⁷⁾.

In Abänderung der Vorschrift schüttelt man das mit Wasser versetzte und mit NaHCO₃ neutralisierte Reaktionsgemisch mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten organischen Extrakte werden nach Entfernung des Lösungsmittels auf Kieselgel PSC-Fertigplatten chromatographiert. Als Laufmittel dient Benzol/Äthylacetat 3,5:6,5. Aus der unter UV-Licht fluoreszenzlöschenden Zone mit dem R_f-Wert 0,9 läßt sich das 2-Acetyl-1-methyl-pyrrol in reiner Form isolieren.

MS: m/e 123(80, M⁺), 108(100), 80(40), 53(45), 43(35)

IR(Film a.NaCl): 1655, 1250, 1100, 950 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,60(s,3H), τ 6,09(s,3H), τ 3,90(m,1H), τ 3,0 -
3,2(m,2H)

c. Synthese von 3-Acetyl-1-methyl-pyrrol

Diese Synthese erfolgt analog der Darstellung von 23. Das 3-Acetyl-1-methyl-pyrrol erscheint auf der Kieselgel PSC-Fertigplatte als fluoreszenzlöschende Zone bei R_f 0,75. Ausbeute 10%.

MS: m/e 123(50, M^+), 108(100), 80(10), 53(10), 43(8)

IR(Film a.NaCl): 1650, 1530, 1220, 940 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,60(s,3H), τ 6,30(s,3H), τ 3,3(m,2H), τ 2,6
(m,1H)

d. Synthese von 2-Acetyl-1,5-dimethyl-pyrrol (27)

1-Methylpyrrol-2-carbaldehyd wird mit LiAlH_4 reduziert (s.S.98) und dann mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert (s.S.101). Farbloses Öl, Ausbeute 25%

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ (137,17) Ber. C 70,05 H 8,07 N 10,21

Gef. C 69,76 H 7,80 N 9,98

MS: m/e 137(85, M^+), 122(100), 94(45), 67(30), 53(60)

IR(Film a.NaCl): 1645, 1375, 1250, 1160, 1040, 920 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,74(s,3H), τ 7,60(s,3H), τ 6,13(s,3H), τ 4,07
(d, J=4Hz, 1H), τ 3,10(d, J=4Hz, 1H)

Das bei dieser Synthese in sehr geringer Menge anfallende 3-Acetyl-1,5-dimethyl-pyrrol wurde nicht in reiner Form isoliert.

e. Synthese von 3-Acetyl-1,2,5-trimethylpyrrol (44)

1,2,5-Trimethylpyrrol wird mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert (s.S.101). Eine Auftrennung über Kieselgel PSC-Fertigplatten kann unterbleiben, da 44 nach Entfernung des Methylenchlorids direkt auskristallisiert.

Farblose Kristalle, aus H_2O umkristallisiert, Schmp. $50^{\circ}C$
Ausbeute 35%

$C_9H_{13}NO$ (151,19) Ber. C 71,49 H 8,65 N 9,26

Gef. C 71,20 H 8,40 N 9,15

MS: m/e 151($60, M^+$), 136(100), 122(45), 108(40), 67(35), 56
(50), 43(25), 42(27)

IR(KBr): 1640, 1520, 1410, 1230, 940 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 7,80(s,3H), τ 7,67(s,3H), τ 7,50(s,3H), τ 6,63
(s,3H), τ 3,80(s,1H)

f. Synthese von 2,4-Diacetyl-1-methyl-pyrrol

Synthetisiert nach der Vorschrift von G.Ciamician und P. Silber¹⁸⁾ im Bombenrohr. Dabei entsteht nicht -wie angegeben- das 2,5-Diacetyl-1-methyl-pyrrol (33), sondern wie aus dem NMR-Spektrum folgt das 2,4-Diacetyl-1-methyl-pyrrol. Farblose Kristalle, Schmp. (aus H_2O umkristallisiert) $130^{\circ}C$; Lit. $133^{\circ}C$

MS: m/e 165($70, M^+$), 150(100), 122(10), 108(30), 80(15), 53(20)

IR(KBr): 1650, 1545, 1365, 1265 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 7,57(s,3H), τ 7,53(s,3H), τ 6,00(s,3H), τ 2,6
(m,2H)

g. Synthese von 3,5-Diacetyl-1,2-dimethyl-pyrrol (45)

Verbindung 45 wird genauso wie das 2,4-Diacetyl-1-methyl-pyrrol im Bombenrohr synthetisiert¹⁸⁾. Die Ausgangsverbindung, das 1,2-Dimethylpyrrol, erhält man durch LiAlH_4 -Reduktion von 2-Formyl-1-methyl-pyrrol (s.S.98). Das mit NaHCO_3 neutralisierte Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte chromatographiert man nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. auf Kieselgel PSC-Fertigplatten. Als Laufmittel dient Benzol/Äthylacetat 6,5:3,5. Die unter UV-Licht sichtbare Zone mit dem R_f -Wert um 0,7 wird mit Methanol eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels sublimiert man bei 0,1 Torr und 110°C . Farblose Kristalle, Schmp. (aus H_2O umkristallisiert) 125°C Ausbeute 8%

MS: m/e 179(40, M^+), 164(100), 136(30), 122(80), 94(10)

IR(KBr): 1645, 1350, 1260, 950 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,55(s,6H), τ 7,43(s,3H), τ 6,09(s,3H), τ 2,70(s,1H)

5. Analyse der Zone G

a. Isolierung von 1,2-Dimethyl-2-hydroxy-4-(1H)-pyridon (48)

Zur Isolierung von 48 wird die Auftragzone der Platte ausgekratzt, mit heißem Methanol eluiert und nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. bei 0,1 Torr und steigender Temperatur von 140 - 190°C sublimiert. Das so erhaltene Gemisch farbloser Kristalle wird auf Kieselgel PSC-Platten mit dem Laufmittel n-Propanol/ NH_3 (25 proz.) 1:1 chromatographiert. Man eluiert eine stark fluoreszenzlöschende

Zone mit einem Rf-Wert um 0,7 mit Methanol und sublimiert erneut bei 0,1 Torr und 160°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 145°C (Zers.)

$C_7H_9NO_2$ (139,1) Ber. C 60,42 H 6,52 N 10,07

Gef. C 60,08 H 6,24 N 10,03

MS: m/e 139(100, M^+), 124(30), 111(55), 110(80), 96(22), 94(22),
82(20), 68(25), 56(24), 55(24), 42(60), 41(50)

IR(KBr): 3080, 1645, 1565, 1515, 1250, 1140 cm^{-1}

NMR(C_3D_7NO): 7,67(s, 3H), 6,30(s, 3H), 3,77(s, 1H), 2,50
(s, 1H)

b. Synthese von 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-4-(1H)-pyridon (48)

Koijlsäure wird mit Thionylchlorid umgesetzt²⁵⁾ und dann mit Raney-Nickel/ H_2 zu Alomaltol (50) hydriert²⁶⁾. Zur Darstellung des Pyridons 48 werden 10 mmol Alomaltol mit der äquimolaren Menge Methyllammoniumacetat in 50 ml H_2O 3h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung extrahiert man 5h im Perforator mit Essigester. Der organische Extrakt wird i.Vak. eingeengt und im Hochvakuum bei 0,1 Torr destilliert. Die Fraktion, die bei 160°C übergeht, enthält das Pyridon 48. Zur Reinigung wird noch aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 10%

6. Analysen der Zonen E und F

Auf der Platte wird die Fläche zwischen den Zonen D (Rf 0,45) und G in zwei gleich große Bereiche eingeteilt (Zone E, Zone F). Sowohl Zone E als auch Zone F wird ausgekratzt und mit Methanol eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels destilliert man bei 0,1 Torr und steigender Temperatur bis

150°C. Die Destillate nimmt man mit wenig Methanol auf und untersucht sie im GC-MS-System.

Säule: Stahlsäule, OV 17 5% Silicon auf Chromosorb W 60-80 mesh, 5m Länge, 1/8" Ø

Säulentemperatur: 80-370°C 6°/min

Detektor: 350°C Injektor: 300°C

Die Gaschromatogramme sowie die identifizierten Verbindungen sind im theor. Teil abgebildet: Abb.21 und 22; Tab. IV und V.

B. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion schwerflüchtiger Anteile des Methylenchloridextraktes

150g Xylose werden mit 93g 35 proz.wäbr. Methylaminlösung und 37,5g Weinsäure in 300g Wasser unter Rückfluß 2h zum Sieden erhitzt. Die erkaltete braune Lösung extrahiert man 12h im Perforator mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit CaCl_2 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man auf einer kurzen Kieselgelsäule (Länge 5 cm, 1 cm Ø). Die mit Benzol/Äthylacetat 1:1 nicht chromatographierbaren Anteile werden mit Methanol von der Säule eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels vermischt man den Rückstand mit 10g Al_2O_3 und reduziert mit 3g LiAlH_4 im Hochvakuum (s.S.97). Das in der Kühlfalle aufgefangene Destillat wird direkt im GC-MS-System untersucht.

Säule: Stahlsäule, 5% Carbowax 6000 auf Chromosorb W 60-80 mesh, 5m Länge, 1/8" Ø

Säulentemperatur: 50-220°C 4°/min

Detektor: 250°C Injektor: 250°C

Das Gaschromatogramm sowie die Massenspektren sind im theor. Teil zu finden: Abb.23, Tab.VI.

C. Versuche zur Synthese von β -Hydroxy- und Alkoxy-pyrrolen

1. 2-Hydroxymethyl-1-methyl-4-nitro-pyrrol

Die Darstellung des 2-Formyl-1-methyl-4-nitro-pyrrols gelingt in guter Ausbeute nach einem von P.Fournari beschriebenen Verfahren³³⁾. Zur Reduktion werden 150mg des 2-Formyl-1-methyl-4-nitro-pyrrols in 50 ml Methanol gelöst und mit 150mg Hydrazinhydrat und 100mg Raney-Nickel versetzt. Man rührt 1h unter Stickstoffatmosphäre und dekantiert dann die Lösung. Nach Einengung der Lösung am Rotavapor wird im Hochvakuum bei 0,1 Torr und 80°C destilliert. Durch Umkristallisieren des Destillats aus Wasser erhält man das 2-Hydroxymethyl-1-methyl-4-nitro-pyrrol in reiner Form.

Ausbeute 10% Schmp. 89°C

MS: m/e 156(100, M⁺), 139(80), 11(60), 109(60), 93(75), 80(65), 42(85)

IR(KBr): 3520, 3120, 1540, 1480, 1410, 1310, 1010, 810 cm⁻¹

2. 1-Dimethylamino-2-formyl-pyrrol (67)

a. 1,1-Dimethoxy-5-dimethylhydrazono-2-oxo-3-penten (65)

1,18 g Brenztraubenaldehyddimethylacetal (64), 1,0g Glyoxalmonodimethylhydrazon (61) und 390 mg Kalium werden in 80 ml Äthanol gelöst und 4h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann versetzt man das Reaktionsgemisch mit H₂O und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Der organische Extrakt wird nach Entfernung des Lösungsmittels

(i.Vak.) auf Kieselgel-PSC-Fertigplatten chromatographiert. Laufmittel: Benzol/Äthylacetat 2:1. Die unter UV-Licht fluoreszenzlöschende, gelbe Zone mit einem Rf-Wert um 0,6 wird ausgekratzt, mit Methanol eluiert und im Hochvakuum bei 0,1 Torr und 105°C sublimiert. Gelbes Öl, Ausbeute 60%

$C_9H_{16}N_2O_3$ (200,22)

Ber. C 54,0 H 8,05 N 14,0

Gef. C 53,9 H 7,73 N 13,88

MS: m/e 200(40, M^+), 141(40), 125(75), 75(100), 47(50)

IR(Film a. NaCl): 1675, 1580, 1530, 1360, 1070, 990 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 6,85(s, 3H), τ 6,58(s, 6H), τ 5,29(s, 1H), τ 3,57(d, $J=13Hz$, 1H), τ 3,05(d, $J=10Hz$, 1H), τ 2,38(q, $J_1=10Hz$, $J_2=13Hz$, 1H)

b. 1,1-Dimethoxy-5-dimethylhydrazono-2-hydroxy-3-penten (66)

500mg 65 versetzt man in einem Äthanol/ H_2O (3:2)-Gemisch mit 200mg $NaBH_4$ und läßt 2h bei Raumtemperatur stehen. Nach Zugabe von 100 ml H_2O wird 3x mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Durch Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. erhält man 66 in reiner Form. Ausbeute 90%

IR(Film a. NaCl): 3400, 2900, 1560, 1470, 1445, 1265, 1195, 1130, 1050, 970 cm^{-1}

c. 1-Dimethylamino-2-formyl-pyrrol (67)

400mg 66 werden in 20 ml Toluol unter Zugabe von 150mg p-Toluolsulfonsäure 2,5h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wäscht man die organische Lösung mit H_2O und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernung des Toluols im Vakuum wird 67 im Hochvakuum bei 0,1 Torr und 40°C destilliert.

Farbloses Öl, Ausbeute 40%

$C_7H_{10}N_2O$ (138,15) Ber. C 60,9 H 7,29 N 20,25

Gef. C 60,2 H 7,03 N 20,31

MS: m/e 138(50, M^+), 94(100), 66(90), 39(80)

IR(Film a.NaCl): 2900, 1665, 1530, 1445, 1420, 1335, 1300,
1070 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 7,00(s, 6H), τ 3,72(m, 1H), τ 3,08(m, 1H), τ 2,79(m,
1H), τ 0,10(s, 1H)

3. 1,2-Dimethyl-3-methoxy-pyrrol-5-carbaldehyd (14)

a. 3-Methoxy-5-dimethylhydrazono-2-oxo-penten (69)

Eine Mischung von 880mg Methoxyaceton (68), 1,0g Glyoxal=monodimethylhydrazon (61) und 390mg Kalium in 80 ml Äthanol wird 2h bei Raumtemperatur stehengelassen. Man versetzt dann mit H_2O und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Der organische Extrakt wird nach Entfernung des Lösungsmittels auf Kieselgel PSC-Platten chromatographiert. Laufmittel: Benzol/Äthylacetat 2:1. Die unter UV-Licht fluoreszenzlöschende, gelbe Zone mit einem R_f -Wert um 0,7 wird ausgekratzt und mit Methanol eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels sublimiert man bei 0,1 Torr und $90^\circ C$. Gelbes Öl, Ausbeute 55%

$C_8H_{14}N_2O_2$ (170,2) Ber. C 56,45 H 8,28 N 16,50

Gef. C 56,34 H 8,04 N 16,26

MS: m/e 170(70, M^+), 127(65), 126(65), 113(40), 112(70), 111(30),
98(30), 88(35), 83(75), 58(50), 45(80), 44(80), 43(100),
42(75)

IR(Film a.NaCl): 2920, 1665, 1600, 1530, 1355, 1300, 1230,
1080, 950 cm^{-1}

NMR(CDCl₃): τ 7,67(s,3H), τ 6,87(s,6H), τ 6,22(s,3H), τ 3,14(d,
J=10Hz,1H), τ 2,79(d,J=10Hz,1H)

b. 5-Dimethylhydrazono-2-hydroxy-3-methoxy-3-penten (70)

Darstellung analog 66.

Farbloses Öl, Ausbeute 90%

C₈H₁₆N₂O₂ (172,2) Ber. C 55,80 H 9,36 N 16,25

Gef. C 55,59 H 9,05 N 16,04

MS: m/e 172(80,M⁺), 128(90), 11(15), 112(15), 96(100), 85(30),
83(35), 45(80), 44(85), 43(85), 42(70)

IR(Film a. NaCl): 3350, 2970, 1645, 1565, 1470, 1260, 1100,
1030 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): τ 8,63(d,J=6Hz,3H), τ 7,14(s,6H), τ 6,16(s,3H),
 τ 5,59(d,J=6Hz,1H), τ 4,41(d,J=8Hz,1H), τ 2,63(d,
J=8Hz,1H)

c. 3-Methoxy-2-methyl-pyrrol (71)

1,7g 69 werden in 30 ml Äthanol/H₂O 2:1 gelöst und nach Zugabe von 5g Na₂S₂O₄ 1h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man, versetzt mit H₂O und schüttelt mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Bei der anschließenden Hochvakuumdestillation (0,1 Torr) geht bei 40°C ein farbloses Öl über, das man in einer mit CO₂/Methanol gekühlten Vorlage sammelt. 69 ist sehr instabil und zersetzt sich bereits nach kurzer Zeit. Eine Elementaranalyse war daher nicht möglich.

MS: m/e 111(100,M⁺), 110(50), 96(95), 69(40), 68(60), 67(45),
53(40), 42(60), 41(60)

IR(Film a.NaCl): 3370, 2920, 1600, 1445, 1290, 1105, 890 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,79(s,3H), τ 6,20(s,3H), τ 4,0(m,1H), τ 3,5(m,1H)

d. 3-Methoxy-2-methyl-pyrrol-5-carbaldehyd (72)

Darstellung aus 71 analog der Synthese von 12. Chromatographieren mit dem Laufmittel Benzol/Äthylacetat 1:1. 72 erscheint auf der Platte als fluoreszenzlöschende Zone mit einem R_f -Wert von etwa 0,55 und läßt sich bei 0,1 Torr und 120°C sublimieren. Farblose Kristalle, Schmp. 135°C
Ausbeute 50%

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ (139,15) Ber. C 60,45 H 6,52 N 10,05

Gef. C 60,00 H 6,31 N 10,09

MS: m/e 139(100, M^+), 138(10), 124(95), 110(10), 96(15), 83(30),
55(85), 42(50)

IR(KBr): 3200, 1645, 1570, 1420, 1165, 1020 cm^{-1}

NMR(CD_3OD): τ 7,79(s,3H), τ 6,19(s,3H), τ 3,33(s,1H), τ 0,88(s,
1H)

e. 1,2-Dimethyl-3-methoxy-3-pyrrol-5-carbaldehyd (14)

27,8mg 72 werden in 1,5 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen Thalliumäthylat mit 0,7 ml Methyljodid versetzt. Man rührt bei Zimmertemperatur bis eine tiefgelbe Färbung auftritt, filtriert und chromatographiert dann über eine kurze Kieselgelsäule mit Methanol. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. bleibt 14 als farbloser öliges Rückstand. Ausbeute 90%

Die Identifizierung erfolgt durch Spektrenvergleich.

4. 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy-)-pyrrol (76)

a. (Tetrahydro-2-pyranyloxy-)-aceton (73)

Äquimolare Mengen Hydroxyaceton und 2,3-Dihydropyran werden nach Zugabe von 1 Tropfen HCl conc. 10 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend destilliert man bei 17 Torr. Die Hauptfraktion bei 85-90°C enthält Verbindung 73 bereits in reiner Form.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 80%

MS: m/e 158(2, M⁺), 115(30), 102(40), 86(40), 85(100), 84(40),
75(40), 67(50), 57(55), 56(45), 55(50), 43(80), 42(40),
41(60)

IR(Film a. NaCl): 2940, 2860, 1720, 1350, 1200, 1125, 1075,
1030, 900 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): τ 8,0-8,5(m, 6H), τ 7,82(s, 3H), τ 6,0-6,6(m, 2H),
τ 5,82(s, 2H), τ 5,3(m, 1H)

b. 5-Dimethylhydrazono-2-oxo-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy-)-3-penten (74)

Verbindung 74 wird nach demselben Verfahren wie Substanz 69 aus äquimolaren Mengen 73 und 61 mit Kaliumalkoholat dargestellt. 74 erscheint auf der Platte als gelbe Zone mit dem Rf-Wert 0,7. Sublimation bei 0,1 Torr und 100-110°C. Gelbe Kristalle, Schmp. 36°C Ausbeute 40%

C₁₂H₂₀N₂O₃ (240,30) Ber. C 60,00 H 8,36 N 11,65
Gef. C 59,97 H 8,40 N 11,43

MS: m/e 240(1, M⁺), 156(80), 125(10), 113(100), 85(95), 83(40),
67(50), 57(60), 55(40), 44(50), 43(70), 42(40), 41(60)

IR(KBr): 2940, 2860, 1660, 1595, 1525, 1350, 1220, 1070,

950, 900 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 8,0-8,6(m,6H), τ 7,67(s,3H), τ 6,90(s,3H),
 τ 6,0-6,6(m,2H), τ 4,7(m,1H), τ 3,13(d, J=10Hz,
 1H), τ 2,64(d, J=10Hz, 1H)

c. 5-Dimethylhydrazono-3-hydroxy-2-oxo-3-penten (75)

Bei der Destillation von 74 kann man 75 im Vorlauf abtrennen (80-85°C). Ausbeute 5%

Gelbe Kristalle, Schmp. 101°C

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (156,18) Ber. C 53,90 H 7,74 N 18,10

Gef. C 54,17 H 7,38 N 17,71

MS: m/e 156(55, M^+), 113(100), 98(30), 97(20), 85(55), 83(50),
 70(45), 59(25), 44(60), 43(60), 42(60)

IR(KBr): 3360, 1650, 1605, 1515, 1330, 1180, 970, 870,
 790 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 7,61(s,3H), τ 7,03(s,6H), τ 3,72(d, J=7Hz, 1H),
 τ 2,85(d, J=7Hz, 1H), τ 1,0(s, 1H)

d. 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-pyran-2-yl)-pyrrol (76)

Darstellung aus Verbindung 74 nach demselben Verfahren, das zur Synthese von 71 verwendet wurde. Destillation:

0,1 Torr, 70°C Ausbeute 20%

Farbloses Öl (zersetzt sich nach kurzer Zeit)

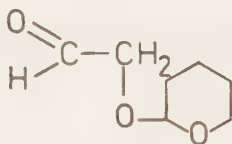
MS: m/e 181(5, M^+)

IR(Film a. NaCl): 3360, 2940, 2860, 1600, 1460, 1290, 1250,
 1200, 1110, 1030, 960, 910, 860, 805 cm^{-1}

NMR(CDCl_3): τ 8,0-8,6(m,6H), τ 7,84(s,3H), τ 5,8-6,6(m,2H),
 τ 4,9(m,1H), τ 4,0(t,1H), τ 3,57(t,1H), τ 2,2(t,
 1H)

5. 4-Dimethylhydrazono-2-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-butenal
(93)

a. (Tetrahydro-2-pyranyloxy)-acetaldehyd (92)



92

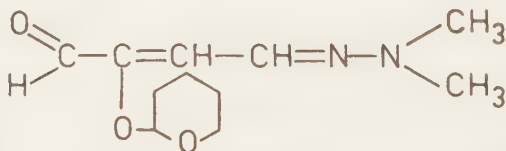
Dargestellt aus Glycolaldehyd und 2,3-Dihydropyran. Synthese analog Verbindung 73. Destillation bei 17 Torr und 130°C. Ausbeute 10% (nicht analysenrein)

MS: m/e 144(3, M⁺)

IR(Film a. NaCl): 2920, 1720, 1440, 1350, 1120, 1030 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): τ 8,0-8,7(m, 6H), τ 5,0-6,6(m, 5H), τ 0,2(m, 1H)

b. 4-Dimethylhydrazono-2-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-butenal
(93)



93

Dargestellt aus Verbindung 92 und 61 mit Kaliumalkoholat. Synthese analog Verbindung 69. Erscheint auf der Platte bei einem Rf-Wert um 0,7. Destillation bei 0,1 Torr und 110 - 120°C. Gelbes Öl, Ausbeute 10%

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (226,2) Ber. C 58,4 H 8,00 N 12,40

Gef. C 58,11 H 7,40 N 11,90

MS: m/e 226(1, M^+)

IR(Film a. NaCl): 2920, 1670, 1600, 1520, 1300, 1110, 950cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 8,0-8,6(m, 6H), τ 6,85(s, 6H), τ 6,0-6,6(m, 2H),
 τ 4,3(m, 1H), τ 3,33(d, $J=10\text{Hz}$, 1H), τ 2,67(d, $J=10\text{Hz}$,
 1H), τ 0,76(s, 1H)

6. 4-Benzolazo-brenzcatechin-2-methyläther (79)

Benzolazomalondialdehyd (78), dargestellt nach einem von Ch. Reichardt und W. Grahn beschriebenen Verfahren⁴⁵⁾, wird mit äquimolaren Mengen Methoxyaceton und Kaliumalkoholat in Äthanol 15 min zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach dem bei Verbindung 69 beschriebenen Verfahren. 79 erscheint auf der Platte als orange-rote Zone mit dem R_f -Wert 0,7 (Laufmittel Benzol/Äthylacetat 9:1). Sublimierbar bei 0,1 Torr und 140°C . Rote Kristalle, Schmp. 69°C , Lit. 71°C .

D. Darstellung der β -Dicarbonylverbindungen 88 und 90

1. 1,1-Diäthoxy-5-(tetrahydro-2-pyraniloxy-)-pentan-2,4-dion (88)

Zu einer Mischung aus 0,2 mol Diäthoxyessigsäureäthylester (87) und 0,2 mol NaH tropft man langsam 0,1 mol (Tetrahydro-2-pyraniloxy-)-aceton (73) zu. Der Ansatz wird dann auf 60°C erwärmt. Nach beginnender Gasentwicklung rührt man 30 min unter Eiskühlung. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Eis/Eisessig/Wasser-Gemisch gegossen und dann mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wäscht man 2x mit NaHCO_3 -Lösung, entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und destilliert im

Hochvakuum bei 0,1 Torr. Der Vorlauf bis 75°C wird verworfen.

Bei 100-110°C destilliert 88 in reiner Form. Ausbeute 70%

$C_{14}H_{24}O_6$ (288,34) Ber. C 58,40 H 8,39

Gef. C 58,36 H 7,95

MS: m/e 288(>1, M^+), 185(15), 129(20), 104(35), 103(100), 101(40),
85(80), 75(60), 67(40), 57(40), 56(35), 47(50)

IR(Film a. NaCl): 2940, 1740, 1610, 1440, 1320, 1080, 900,
810 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): Daten im theor. Teil

2. 1,1-Diäthoxy-5-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-hexan-2,4-dion (90)

a. 3-(Tetrahydro-2-pyranyloxy)-butan-2-on (89)

Darstellung aus 3-Hydroxy-butan-2-on und 2,3-Dihdropyran
nach der bei Verbindung 73 angegebenen Vorschrift.

Destillation bei 20 Torr und 120°C.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 75%

MS: m/e 172(80, M^+), 126(40), 125(45), 112(50), 97(10), 83(20),
70(8), 59(12), 43(100)

IR(Film a. NaCl): 2940, 2860, 1720, 1445, 1355, 1130, 1040
 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 8,1-8,9(m, 9H), τ 7,88(s, 3H), τ 5,7-6,8(m, 3H),
 τ 5,4(m, 1H)

b. 1,1-Diäthoxy-5-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-hexan-2,4-dion
(90)

Darstellung aus Verbindung 89 und Diäthoxyessigsäureäthyl-
ester (87) mit NaH nach der für Verbindung 88 angegebenen
Vorschrift. 90 destilliert bei 0,1 Torr und 115°C.

Hellgelbes Öl, Ausbeute 70%

$C_{15}H_{26}O_6$ (302,36) Ber. C 59,60 H 8,65

Gef. C 59,61 H 8,31

MS: m/e 302(1, M^+), 274(2), 257(40), 212(30), 184(50), 173(55),
155(50), 129(40), 128(50), 127(60), 103(100), 94(60),
85(95), 75(80), 67(60)

IR(Film a. NaCl): 2960, 2920, 2860, 1740, 1720, 1610, 1440,
1330, 1140, 1040, 980, 820 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$): τ 8,0-8,8(m, 15H), τ 5,0-6,5(m, 9,5H), τ 3,8(s, 0,5H),
 τ 3,65(s, 0,5H), τ -4,5(s, 0,5H)

c. Behandlung von 90 mit Oxalsäure

100mg 90 werden in 30 ml 3 proz.wäBr. Oxalsäurelösung ge=
löst und 30 min zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung
schüttelt man mehrmals mit Methylenchlorid aus. Nach Ent=
fernung des Methylenchlorids i. Vak. wird vom kristallinen
Rückstand das Massenspektrum gemessen: M^+126

d. 3,5-Dihydroxy-6-methyl-pyron-(2) (91)

3g von Verbindung 90 werden in 25 ml Dioxan/Wasser (1:1)-
Gemisch gelöst und mit 5 ml Methylaminlösung (35 proz.
wäBr. Lösung) versetzt. Nach 5 min säuert man mit 3n HCl
an und kocht 10 min unter Rückfluß. Die braune Reaktions=
mischung wird nach dem Erkalten mehrmals mit Methylenchlo=
rid ausgeschüttelt. Den organischen Extrakt destilliert
man nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. bei 0,1 Torr
und 80-90°C. Farblose Kristalle, aus Methylenchlorid um=
kristallisiert Ausbeute 6% Schmp. 175°C

$C_6H_6O_4$ (142,11) Ber. C 51,05 H 4,25

Gef. C 51,55 H 4,63

MS: m/e 142(60, M^+), 113(50), 96(20), 87(20), 85(100), 71(40),
68(70), 67(40), 66(45)

IR(KBr): 3400, 1690, 1240, 1130, 1105, 720 cm^{-1}

NMR(CD_3OD): τ 7.72(s, 3H), τ 3.10(s, 1H)

Bei der Aufnahme der Spektren sowie den gaschromatographischen Untersuchungen fanden folgende Geräte Verwendung:

Varian T 60 NMR Spektrometer

Perkin Elmer 257 Grating Infrared Spektrophotometer

Varian CH 7 Mass-Spektrometer

Varian Aerograph Series 2800 mit eingebautem Splitter

Varian Aerograph Series 1400

Chromatographische Trennungen:

Kieselgel PSC-Ferigplatten Merck F 254 (2 mm Schichtdicke)

Lebenslauf

Gebhard Manninger

geboren am 21.12.1948 in Tittmoning als Sohn des Kunstmalers Karl Manninger und seiner Ehefrau Cäcilie, geb. Leidel, verehelicht im September 1975 mit Edith Manninger, geb. Schreiner, Lebensmittelchemikerin

Schulen

1955-1959 Volksschule in Pöcking
1959-1968 Neusprachliches Gymnasium in Tutzing

Reifeprüfung

Juli 1968

Berufsausbildung

WS 1968 - SS 1969 Maschinenbau an der TU München

WS 1969 - WS 1973 Studium der Lebensmittelchemie an der Universität München

Vorprüfung

April 1972

Hauptprüfung Teil A

Dezember 1973

Seit März 1974 arbeite ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Th. Severin am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München an der vorliegenden Dissertation.

